

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. LYON-NORD

---

Année 1979 - N° 136

## **LE SYNDROME DE BARTTER**

**A propos de 9 observations chez l'enfant**

## **THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Avril 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne CHARVET épouse ROUX

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

née le 4 Août 1951

à LYON 4<sup>e</sup> (Rhône)

29



Digitized by the Internet Archive  
in 2026





UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON  
- MEDECINE -  
U. E. R. LYON-NORD

---

Année 1979 - N°

## **LE SYNDROME DE BARTTER**

**A propos de 9 observations chez l'enfant**

### **THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Avril 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Anne CHARVET épouse ROUX**

*Interne des Hôpitaux de Lyon*

née le 4 Août 1951

à LYON 4° (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

A. S. R. LYON-NORD

Année 1972 - 1973

# LE SYNDROME DE BARTTER

A propos de 3 observations chez l'enfant



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Avril 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne CHARVET épouse ROUX

docteur des Sciences de Lyon

née le 4 Août 1951

à LYON 4<sup>e</sup> (France)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

|                                 |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Président de l'Université ..... | M. le Professeur D. GERMAIN |
| Vice Président .....            | M. le Professeur E. ELBAZ   |
| Deuxième Vice Président .....   | M. E. OUDIN                 |
| Troisième Vice Président .....  | Melle. A. ECHALLON          |
| Secrétaire Général .....        | M. RAMBAUD                  |

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

|                                                       |                                                              |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Médecine : GRANGE BLANCHE .....                       | M. le Docteur B. SALLE (MCA)                                 |
| ALEXIS CARREL .....                                   | M. le Professeur R. MORNEX                                   |
| SUD-OUEST .....                                       | M. le Professeur J. NORMAND                                  |
| LYON NORD .....                                       | Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT                     |
|                                                       | Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE            |
| Biologie Humaine .....                                | M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)                           |
| Techniques de Réadaptation .....                      | M. le Docteur A. MORGON (MCA)                                |
| Sciences Pharmaceutiques .....                        | M. le Professeur BIZOLLON                                    |
| Sciences Odontologiques .....                         | M. le Docteur R. VINCENT                                     |
| Institut régional d'éducation physique et sportive .. | Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA) |
|                                                       | Directeur M. A. MILLON                                       |
| Mathématiques.....                                    | M. le Professeur P. PICARD                                   |
| Physique .....                                        | M. le Professeur J. DELMAU                                   |
| Chimie et Biochimie .....                             | M. le Professeur J. HUET                                     |
| Sciences de la Nature .....                           | M. le Professeur R. GINET                                    |
| Sciences Physiologiques .....                         | Mlle le Professeur J.F. WORBE                                |
| Institut Universitaire et Technologie n°1.....        | M. le Professeur A. VILLE                                    |
| Institut Universitaire et Technologie n°2.....        | M. J. GALLET (Directeur ENSAM)                               |
| Observatoire .....                                    | M. M. MONNET (Astronome Adjoint)                             |
| Physique Nucléaire .....                              | M. le Professeur GUSAKOW                                     |
| Mécanique .....                                       | Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.                         |









Examineurs de la thèse :

. Président : Monsieur le Professeur P. MONNET

. Assesseurs : Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Docteur M. DAVID (MCA).



A MON PERE,

A MA MERE,

Leurs valeurs me sont chères,

Leur exemple m'est précieux.

Je leur redis ici toute mon affection.





*A notre Maître et Président de Thèse,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET,*

Nous avons longuement travaillé à ses côtés et apprécié l'humanité et la chaleureuse simplicité qui règnent dans son service. Il a accepté de présider notre jury, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

*A Messieurs les membres du jury,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANCOIS,  
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LARBRE,  
MONSIEUR LE DOCTEUR M. DAVID, M.C.A.*

Ils nous font l'honneur de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.



*A nos Maîtres dans les hôpitaux :*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETTE,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR BETHENOD,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR KALB,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR LARBRE,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR GARDE,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR VINCENT,*

*MONSIEUR LE DOCTEUR KOHLER,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR COURJON,*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET,*

*MONSIEUR LE DOCTEUR POUILLAUDE.*





*A MONSIEUR LE DOCTEUR FLORET,*

Il a guidé tout ce travail et nous avons  
bénéficié de ses conseils amicaux. Ces  
quelques mots ne sauraient suffire à lui  
exprimer toute notre reconnaissance.

*A MADEMOISELLE Madeleine VINCENT, docteur en pharmacie,*

*A MONSIEUR LE DOCTEUR L. SANN,*

*A MONSIEUR LE DOCTEUR H. RENAUD,*

*A MONSIEUR LE DOCTEUR G. HAGE,*

dont l'aide nous a été précieuse pour  
la réalisation de ce travail.



- P L A N -

-----

METHODES DE DOSAGE ET PROTOCOLES D'EPREUVES

LES NEUF OBSERVATIONS : pour chaque observation

A. Présentation clinique

B. Bilan avant traitement

- I - Symptômes du syndrome de Bartter
- II - Bilan hydroélectrolytique
- III - Bilan rénal
- IV - Epreuves à visée physiopathologique
- V - Bilan endocrinien
- VI - Enquête familiale

C. Evolution clinique et biologique sous traitement(s)

DESCRIPTION DU SYNDROME DE BARTTER ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. Analyse du syndrome de Bartter

- I - Symptômes biologiques
- II - Symptômes cliniques

B. Diagnostic différentiel

- I - Les hypokaliémies avec H.T.A.
- II - Les hypokaliémies avec T.A. normale

LES BILANS COMPLEMENTAIRES

A. Le bilan hydro-électrolytique

B. Etude des fonctions rénales

C. Le bilan endocrinien





## PHYSIOPATHOLOGIE

- A. *Rappel physiologique et physiopathologique*
  - I - L'aldostérone et le système rénine-angiotensine
  - II - La pompe à sodium
  - III - Les prostaglandines
  - IV - L'hypokaliémie chronique et ses conséquences au niveau du rein.
- B. *Le déterminisme du syndrome de Bartter*
- C. *Physiopathologie : historique*
  - I - Insensibilité vasculaire à l'angiotensine
  - II - Autonomie du S.R.A.
  - III - Trouble de la réabsorption tubulaire du sodium
  - IV - Trouble de la réabsorption tubulaire du potassium
  - V - Trouble du métabolisme du magnésium
  - VI - Anomalie de la pompe à sodium
  - VII - Rôle des prostaglandines
  - VIII - Trouble de la réabsorption tubulaire du chlore
- D. *Résultats de nos épreuves "à visée physiopathologique"*
  - I - Les épreuves de perfusion d'angiotensine et de saralazine : le système rénine-angiotensine-aldostérone
  - II - Les flux érythrocytaires
  - III - Les prostaglandines

## LE TRAITEMENT

- A. *Le traitement par suppléments hydro-électrolytiques et/ou diurétiques*
- B. *Le traitement par l'indométacine*
- C. *Evolution et facteurs pronostiques*

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

-----



- LISTE DES ABREVIATIONS -

-----

|                  |   |                                                        |
|------------------|---|--------------------------------------------------------|
| a.a.             | : | acides aminés                                          |
| A II             | : | angiotensine II                                        |
| A.C., A.O., A.S. | : | âge chronologique, âge osseux, âge statural            |
| ACTH             | : | adrénocorticotrophin hormone ou hormone corticotrope   |
| ADH              | : | hormone antidiurétique                                 |
| A.J.G.           | : | appareil juxta-glomérulaire                            |
| ARP              | : | activité rénine plasmatique                            |
| C                | : | couché                                                 |
| D                | : | debout                                                 |
| DS               | : | déviatiion standard                                    |
| Δ                | : | diurèse                                                |
| E.H.G.           | : | épreuve hypophysaire globale                           |
| FSH              | : | hormone folliculo-stimulante                           |
| GH               | : | growth hormone ou hormone somatotrope                  |
| HCG              | : | hormone chorionique gonadotrope                        |
| HGP              | : | hyperglycémie provoquée                                |
| HTA              | : | hypertension artérielle                                |
| I.V.AII          | : | insensibilité vasculaire à l'angiotensine              |
| LH               | : | hormone lutéotrope                                     |
| NEFA             | : | non esterified fat acids ou acides gras non esterifiés |
| PBR              | : | ponction biopsie de rein                               |
| PG               | : | prostaglandines                                        |
| PRL              | : | prolactine                                             |
| PTH              | : | parathormone                                           |
| QD, QI           | : | quotient de développement, quotient intellectuel       |
| RA               | : | réserve alcaline                                       |
| SDHEA            | : | sulfate de déhydroépiandrosterone                      |
| S.R.A.           | : | système rénine-angiotensine                            |
| SU               | : | métopirone                                             |
| synd.P.P.        | : | syndrome polyuro-polydipsique                          |
| TA               | : | tension artérielle                                     |
| TRF              | : | thyro releasing factor                                 |
| TSH              | : | thyro stimuline                                        |
| UIV              | : | urographie intraveineuse                               |
| 17 CS            | : | 17 cétostéroïdes                                       |
| 17OH CS          | : | 17 hydroxycorticostéroïdes                             |
| KGS              | : | corticoïdes cétogéniques en C.17                       |

-----



# - I N T R O D U C T I O N -

-----

C'est en 1957 que ROSENBAUM (101) publie, chez un petit garçon noir, présentant un retard de croissance et des crises de déshydratation à répétition, "le premier cas" (16) d'un syndrome héréditaire, de pathogénie inconnue et comportant essentiellement une hypokaliémie chronique avec fuite urinaire du potassium. De nombreux auteurs (19, 82, 96, 121..) publient, par la suite, des observations comportant de nombreuses analogies avec ce cas initial. Mais ce n'est qu'en 1962 que "naît" le syndrome de Bartter (6), entité à laquelle on pourrait rattacher tous les cas précédemment cités, et définie par l'association :

- . d'une alcalose hypokaliémique avec hyperkaliurie,
- . d'un hyperaldostéronisme secondaire avec hyperréninisme majeur et hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire,
- . d'une tension artérielle normale avec insensibilité vasculaire à l'angiotensine.

Depuis de nombreuses observations ont été publiées, plus souvent chez des enfants, mais aussi chez des adultes, et bien que d'importants progrès aient été réalisés dans la connaissance de cette affection, bien que plusieurs thérapeutiques lui aient été opposées de façon parfois efficace, la pathogénie de ce syndrome reste mystérieuse et son pronostic mal déterminé.

Nous avons étudié neuf cas pédiatriques de syndrome de Bartter. Notre étude s'est proposée de redéfinir chez nos malades le cadre des symptômes "typiques" de ce syndrome ; mais aussi d'envisager des bilans, le mieux possible systématisés, afin de rechercher des "éclaircissements" pathogéniques et physiopathologiques sur ce syndrome. Enfin nous rapportons les résultats d'une tentative thérapeutique par l'indométacine pratiquée chez sept enfants, avec un recul compris entre sept et trente-et-un mois.

-----





- METHODES DE DOSAGE - PROTOCOLES D'EPREUVES -

-----

1. Les ionogrammes ont été réalisés par des analyseurs automatiques, pour certains dans le laboratoire de la pharmacie centrale de l'hôpital Ed. Herriot (Professeur BADINAND) (SMA 6/60), pour d'autres dans le laboratoire de la pharmacie centrale de l'hôpital Debrousse (Professeur COTTE).
2. L'étude de la masse de potassium total a été réalisée dans le service du Professeur TRAEGER (A.GUEY) selon la technique du compteur corporel total.
  - . L'étude du sodium échangeable et des compartiments hydriques ont été réalisés dans le laboratoire de physique de l'Antiquaille (Docteur BERTHOUX).
3. L'immuno-électrophorèse des protéines urinaires est réalisée par diffusion en gel d'amidon dans le laboratoire du Professeur CREYSSEL.
  - . La séparation qualitative des acides aminés urinaires est réalisée par chromatographie sur couche mince dans le laboratoire du Professeur COTTE.
4. L'aldostéronémie est dosée par méthode radio-immunologique dans le laboratoire du Professeur BIZOLLON (15). Les valeurs normales pour le laboratoire, chez un sujet normal en régime normosodé, sont :
  - en position couchée : 30 à 50 pg/ml
  - en position debout : 100 à 150 pg/ml.
  - . Le taux de secrétion de l'aldostérone est mesuré par dilution isotopique dans le laboratoire du Professeur REVOL : valeur normale chez un sujet normal en régime normosodé : 60 à 140 µg/j.
  - . L'aldostéronurie normale est comprise entre 5 et 19 µg/24h.
5. La détermination de l'activité rénine plasmatique (ARP) se fait grâce au dosage radio-immunologique d'angiotensine I libérée au cours de l'incubation d'un plasma à 37°C, après inhibition des angiotensinases et de l'enzyme de conversion, et en présence d'un excès d'angiotensinogène (136). Les valeurs normales selon cette méthode ont été rapportées en fonction de l'âge, par SASSARD (116) : chez un enfant en régime normo-



sodé, couché depuis douze heures, prélèvement fait à neuf heures du matin :

|             |   |      |   |      |         |
|-------------|---|------|---|------|---------|
| 0 à 3 mois  | : | 524  | ± | 140  | ng/l/mn |
| 3 à 12 mois | : | 150  | ± | 28   | ng/l/mn |
| 1 à 3 ans   | : | 108  | ± | 40   | ng/l/mn |
| 3 à 5 ans   | : | 103  | ± | 44   | ng/l/mn |
| 5 à 7 ans   | : | 54   | ± | 10,6 | ng/l/mn |
| 7 à 9 ans   | : | 36   | ± | 10,1 | ng/l/mn |
| 9 à 15 ans  | : | 33,9 | ± | 9    | ng/l/mn |

6. Le bilan thyroïdien est réalisé dans le laboratoire de biophysique du Professeur BIZOLLON : le bilan normal :

|                       |   |               |           |
|-----------------------|---|---------------|-----------|
| . iode thyroïdien     | : | 3,5 à 8,5     | µg/100 ml |
| . test T <sub>3</sub> | : | 25,75 à 35,50 | %         |
| . ITL                 | : | 1,5 à 4,9     |           |
| . T <sub>4</sub>      | : | 5,4 à 13      | µg/100 ml |
| . T <sub>3</sub>      | : | 0,8 à 2       | ng/ml     |

- . Le dosage de TSH est réalisé dans le laboratoire du Professeur BIZOLLON selon la technique radio-immunologique à double anticorps de J. GAROUX.
- . L'épreuve au TRF se fait par injection intra-veineuse de 100 µg de TRF pour un enfant de moins de dix ans, 200 µg pour un enfant de plus de dix ans.

Résultats normaux de cette épreuve :

- pour la TSH (32), le taux basal normal est de  $3,4 \pm 1,1$  µUI/ml. Le pic moyen est à  $16,8 \pm 6,4$  µUI/ml (valeurs extrêmes : 6,5 à 34)
- pour la prolactine (23) : la prolactine est dosée par technique radio immunologique en système homologue. Les valeurs normales sont, quelle soit l'âge :
  - . chez l'homme :  $12,3 \pm 3,34$  ng/ml
  - . chez la femme :  $21,2 \pm 12,53$  ng/ml

Au cours de l'épreuve au TRF, le pic obtenu normal est :

- . chez l'homme :  $48,25 \pm 19,6$  ng/ml
- . chez la femme :  $57,6 \pm 38,2$  ng/ml

La réponse est normale si le pic est au moins de 20 ng/ml, au plus de 90 ng/ml et si l'accroissement est au moins le double du taux de base.

7. La parathormone (12, 30) : dosage radio-immunologique utilisant un anti-sérum de cobaye antiparthormone bovine et un sérum hyperparathyroïdien standard de référence : dans 90 % des cas chez les sujets normaux, le taux oscille entre 10 et 50 µEq/ml, dans 10 % des cas il est indétectable, inférieur à 10 µEq/ml.

La parathormone a aussi été dosée par méthode radio-immunologique dans le laboratoire de physique du Professeur TRAEGER, valeur normale :  $254 \pm 99$  pg/ml.

8. La glycémie est dosée par la méthode à la glucose-oxydase.
- . L'insulinémie est déterminée par la méthode radio-immunologique à double anticorps selon la méthode de HALES et RANDLE (57).





- L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPP0) : à jeun depuis douze heures, l'enfant reçoit 30 g de glucose par  $m^2$  de surface corporelle sous forme d'une solution aqueuse à 20 %. L'épreuve est interprétée en fonction des critères de LESTRADET (66) : l'épreuve est anormale lorsque la glycémie est supérieure à 1,60 g/l à 60 mm, et/ou à 1,20 g/l à 120 mm. Il y a hyperinsulinémisme lorsque le pic est supérieur à 80  $\mu$ g/ml (44). Une étude de la corrélation entre insulinémie et glycémie au cours de l'HGPP0 a été réalisée (4) : lorsque cette corrélation existe une droite de regression a été tracée. La pente de cette droite est de  $106 \pm 30$  (SEM) chez les témoins, et de  $281 \pm 30$  (SEM) chez les obèses.
- 9. L'hormone de croissance est dosée par méthode radio-immunologique sous stimulation par arginine-insuline dont le protocole et les résultats sont rapportés par A. RUITTON (105) : le pic maximum moyen obtenu est à 25 ng/ml, les valeurs extrêmes étant de 8,4 et 59 ng/ml.

· La somatomédine (72) est dosée par méthode biologique (mesure de la quantité de sulfate incorporée au niveau de cartilages costaux de rats). La valeur normale est de 0,91 U/ml, la dispersion maximale entre 0,4 et 1,7 U/ml.
- 10. Les corticoïdes urinaires de base ont été dosés dans le laboratoire du Professeur BERTRAND par les soins du Docteur de PERETTI : les valeurs normales du laboratoires sont :

17 ceto-stéroïdes (17 CS) : chez l'enfant : 0,1 à 10 mg/24h avec taux croissant avec l'âge

17 hydroxycortico-stéroïdes (17OH CS) :

  - chez l'homme : 3 à 9 mg/24h
  - chez la femme : 2 à 8 mg/24h
  - chez le petit enfant : 0,25 à 2,5 mg/24h

Corticoïdes cétogéniques en C 17 (KGS), chez l'enfant : 1 à 12 mg/24h avec un taux croissant avec l'âge.

· Le cortisol libre urinaire est dosé dans le même laboratoire: valeurs normales : chez le petit enfant : 10 à 20  $\mu$ g/24h  
chez l'adulte : 20 à 60  $\mu$ g/24h

· De même pour les corticoïdes plasmatiques : normalement :  $19 \pm 4$   $\mu$ g/100 ml à huit heures du matin.

· Le sulfate de déhydroépiandrosterone (SDHEA) plasmatique est dosé par méthode radio-immunologique : les valeurs normales chez l'enfant sont rapportées par le Docteur de PERETTI (33) :

  - chez l'enfant de 6-7 ans :  $7,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/100 ml
  - puis taux croissant jusqu'à
  - chez l'enfant de 15-17 ans : garçon :  $149 \pm 8,9$   $\mu$ g/100 ml  
fille :  $101,7 \pm 31,5$   $\mu$ g/100 ml

· Les valeurs normales pour la 17 OH Progestérone chez un enfant prépubère oscillent entre :  $38,9 \pm 22,4$   $\mu$ g/100 ml.

· Le test à la métopirone est interprété d'après les résultats de CHALENDAR (22 et 22b) et l'épreuve au synacthène d'après les résultats de M. DAVID (31).

· L'adrénocorticotrophine hormone (ACTH) est dosée par méthode radio-immunologique : valeur normale à neuf heures du matin : inférieure à 100 pg/ml.





11. L'acide vanyl mandélique (AVM) et l'acide hormo-vanylique (HVA) sont dosés dans le laboratoire de physiologie du Docteur L. PEYRIN : valeurs normales pour le laboratoire :
- AVM : 2 à 6 mg/j  
HVA : 4 mg/j
12. La détermination de l'activité dopamine  $\beta$  hydroxylase du plasma est effectuée dans le laboratoire de physiologie du Professeur CIER : les valeurs normales pour le laboratoire oscillent entre :  $24,1 \pm 13,6$  UI.
13. La folliculo-stimulating-hormone (FSH) et la luteïnizing hormone (LH) sont dosées dans le laboratoire du Professeur BIZOLLON, selon la technique radio-immunologique de P. FRANCHIMONT.
- Le protocole et les résultats du test au LHRH sont rapportés par PLAUCHU (93) : injection de 150  $\mu$ g de LHRH dans une perfusion de 50cc de sérum salé isotonique (+ quelques cc du sang du sujet) sur 30 mn. Les valeurs normales sont variables en fonction de l'âge et du sexe.
14. Le dosage de l'hormone antidiurétique (ADH) est réalisé par méthode biologique sur le rat dans le laboratoire de physiologie du Professeur CIER : valeurs normales du laboratoire (chez un sujet en conditions d'hydratation normale) :
- dans le plasma : inférieur à 3  $\mu$ UI/ml  
dans les urines :  $21,9 \pm 8,54$  mUI/24h
15. Le dosage des prostaglandines E et F $_{2\alpha}$  (PGE et PGF $_{2\alpha}$ ) est réalisé par méthode radio-immunologique après extraction puis chromatographie sur acide silicique des différentes prostaglandines. La spécificité de ces deux dosages leur est conférée à la fois par la séparation chromatographique et par la spécificité des immuno-sérums utilisés (10).  
Valeurs normales :
- PGE :  $197,6 \pm 80,3$  ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF $_{2\alpha}$  :  $926,3 \pm 418,7$  ng/24h/m<sup>2</sup>
16. La mesure des flux érythrocytaires du sodium est réalisée à l'aide de l'isotope 22 du sodium, dans différents milieux (11), les valeurs normales sont :
- |                   | milieu normal     | +ouabaine         | +édecrine         |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| pour le sodium    | $0,488 \pm 0,068$ | $0,212 \pm 0,112$ | $0,383 \pm 0,151$ |
| pour le potassium | $4,692 \pm 0,527$ | $2,677 \pm 0,55$  | $3,559 \pm 0,483$ |
- L'étude de la Na.K.ATPase a été réalisée dans le laboratoire de biochimie du Professeur COTTE.
17. L'évaluation de l'âge osseux a été faite par la méthode de Tanner, modifiée par M. SEMPE (118).
- L'étude de la croissance a été réalisée en se référant aux données staturo-pondérales figurées sur les courbes établies par M. SEMPE (117).



18. Protocole de l'épreuve de charge en potassium : perfusion de 200cc de sérum glucosé isotonique contenant 5 mEq/kg de potassium (sous forme de citrate) en cinq heures.
19. Epreuve de charge en magnésium (61) : perfusion de 0,5 mEq/kg de magnésium (sous forme de sulfate) dans 100cc de sérum salé isotonique à passer en 90 mn. Recueil des urines des 24 heures à partir du début de la perfusion.
- S'il y a moins de 40 % de magnésium injecté dans les urines de 24 heures : état de déplétion en magnésium.
- Lorsqu'il n'y a pas de déplétion, en général 80 % du magnésium injecté est éliminé dans les quatre premières heures.
20. Epreuve de perfusion d'angiotensine : le test de sensibilité à l'angiotensine a été réalisé selon deux modalités différentes :
- à doses croissantes d'Hypertensine<sup>R</sup>, doublées toutes les 15 mn : 80 ng/kg/mn pendant les 15 premières minutes, puis 160 ng/kg/mn pendant 15 mn, puis 320 ng/kg/mn..... une réponse pressive est obtenue lorsque la pression artérielle minima augmente de 2 cm de mercure. Rappelons que la dose pressive normale est de  $7,4 \pm 1,3$  ng/kg/mn (limites : 6 à 11,4 ng/kg/mn) (64).
  - à dose constante d'Hypertensine<sup>R</sup> (débit de 80 ng/kg/mn) sur une durée de trois heures. De nombreux prélèvements sanguins et urinaires sont effectués toutes les trente minutes avec détermination des ionogrammes sanguins et urinaires, de l'aldostéronémie et de l'activité rénine plasmatique essentiellement.
21. Protocole de l'épreuve hypophysaire globale (E.H.G.) :
- au temps T-90 mn : mise en place d'une perfusion de sérum glucosé à 20 % à la dose de 1,5 g de glucose par kg de poids, à passer en 90 mn
  - au temps T 0 : injection de : 0,2 U/kg d'insuline
    - + 100 µg de TRF (chez un enfant de moins de 10 ans : cf plus haut)
    - + 150 µg de LHRH
 mise en place d'une perfusion d'arginine contenant 0,5 g/kg d'arginine en solution à 17 %, à passer en 30 mn.

Prélèvements à 20, 30, 40, 60, 90, 120 mn pour détermination de la glycémie, l'hormone somatotrope, le cortisol ou les corticoïdes plasmatiques, FSH, LH, TSH et prolactine.

-----



- L E S   N E U F   O B S E R V A T I O N S -  
-----

Pour chaque observation :

A. Présentation clinique

B. Bilan avant traitement

- I - Symptômes du syndrome de Bartter
  - 1. métabolisme du potassium
  - 2. exploration de l'axe rénine-aldostérone
  - 3. insensibilité vasculaire à l'angiotensine
  - 4. résultats de la P.B.R.
- II - Bilan hydro-électrolytique
  - 1. sodium
  - 2. chlore
  - 3. bilan phospho-calcique
  - 4. magnésium
- III - Bilan rénal
- IV - Epreuves à visée physio-pathologique
  - 1. perfusion d'angiotensine
  - 2. flux érythrocytaires
  - 3. prostaglandines
- V - Bilan endocrinien
- VI - Enquête familiale

C. Evolution clinique et biologique sous traitement(s).





- Cas n° 1 : Franck GLA..., M.22.291

---

Franck, petit garçon né le 23 juillet 1969, est âgé de 7 ans 8 mois lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois.

Il est le frère d'Annie, notre cas n° 2, et le cousin germain de Céline, cas n° 3 : le père de Franck et de Annie est un frère de la mère de Céline.

Ses parents, gitans, ne présentent aucune maladie particulière. Il n'existe apparemment aucune consanguinité entre les parents de Franck (cf. arbre généalogique). Son père mesure 1m66, sa mère 1m62.

La fratrie comporte quatre enfants vivants :

- Eliane, née le 13.11.1964, en bonne santé et de taille normale,
- Annie, dont il sera question plus loin,
- Franck, notre malade,
- Laurent, né le 13.9.1972, en bonne santé et de taille normale ;

entre Franck et Laurent, la mère présenta une fausse-couche à un mois de terme.

Né à terme, après une grossesse et un accouchement normaux, au poids de 3,500 kg, Franck ne présente aucun antécédent médical ou chirurgical notable.

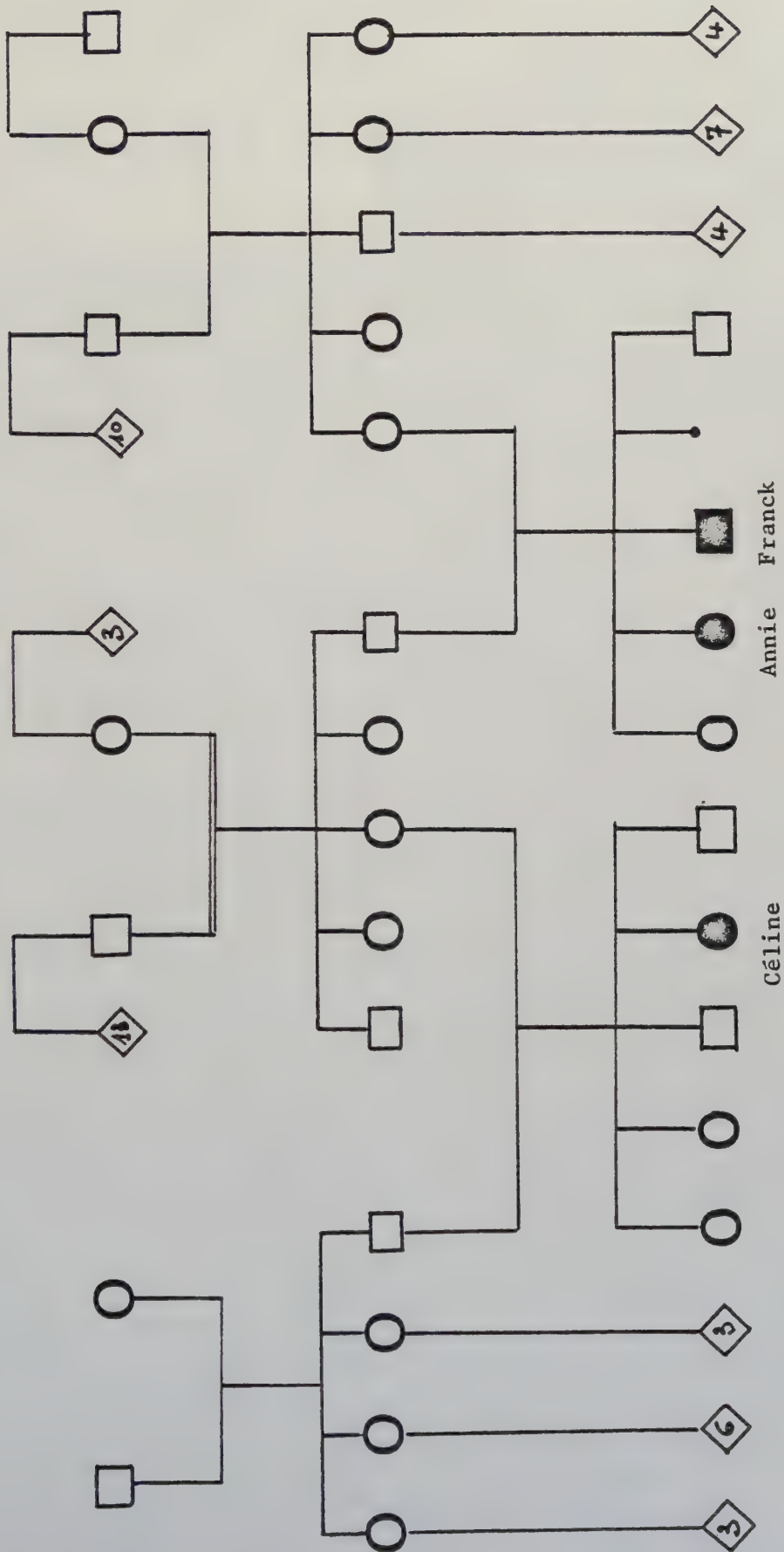
Il tient sa tête à trois mois, marche à un an. Lorsqu'il est hospitalisé, à l'âge de sept ans, il est en cours préparatoire. Par la suite, il rencontrera cependant de grosses difficultés scolaires : il devra redoubler son cours préparatoire et il peine actuellement beaucoup en cours élémentaire première année.

Franck est hospitalisé pour bilan d'un retard staturo-pondéral modéré et on ne peut retenir dans son histoire clinique qu'un certain degré de potomanie (aux dires de ses parents) et une incontinence urinaire nocturne intermittente. Il ne présente pas d'avidité particulière pour le sel et aucune fatigabilité musculaire pathologique.

A l'entrée dans le service, l'examen clinique de l'enfant permet de constater un retard de développement staturo-pondéral modéré et harmonieux, avec une taille de 111,5 cm (-2,5 DS) et un poids de 17 kg (-2 DS). On ne possède qu'une seule mesure antérieure, à 6 ans 3 mois : 103,5 cm (-2,5 DS) et 15 kg (-2 DS). Le retard de l'âge osseux est harmonieux avec le retard staturo-pondéral : à 7 ans 8 mois, l'âge osseux de Franck est estimé à 5 ans 4 mois  $\pm$  2 mois pour un âge statural de 5 ans 7 mois.

Par ailleurs, la tension artérielle est normale à 9,5/6 ; notons enfin que l'enfant présente, à l'examen d'entrée dans le service, un discret état de déshydratation clinique avec peau sèche, fripée, gardant le pli.





- ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE GLA... -





# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

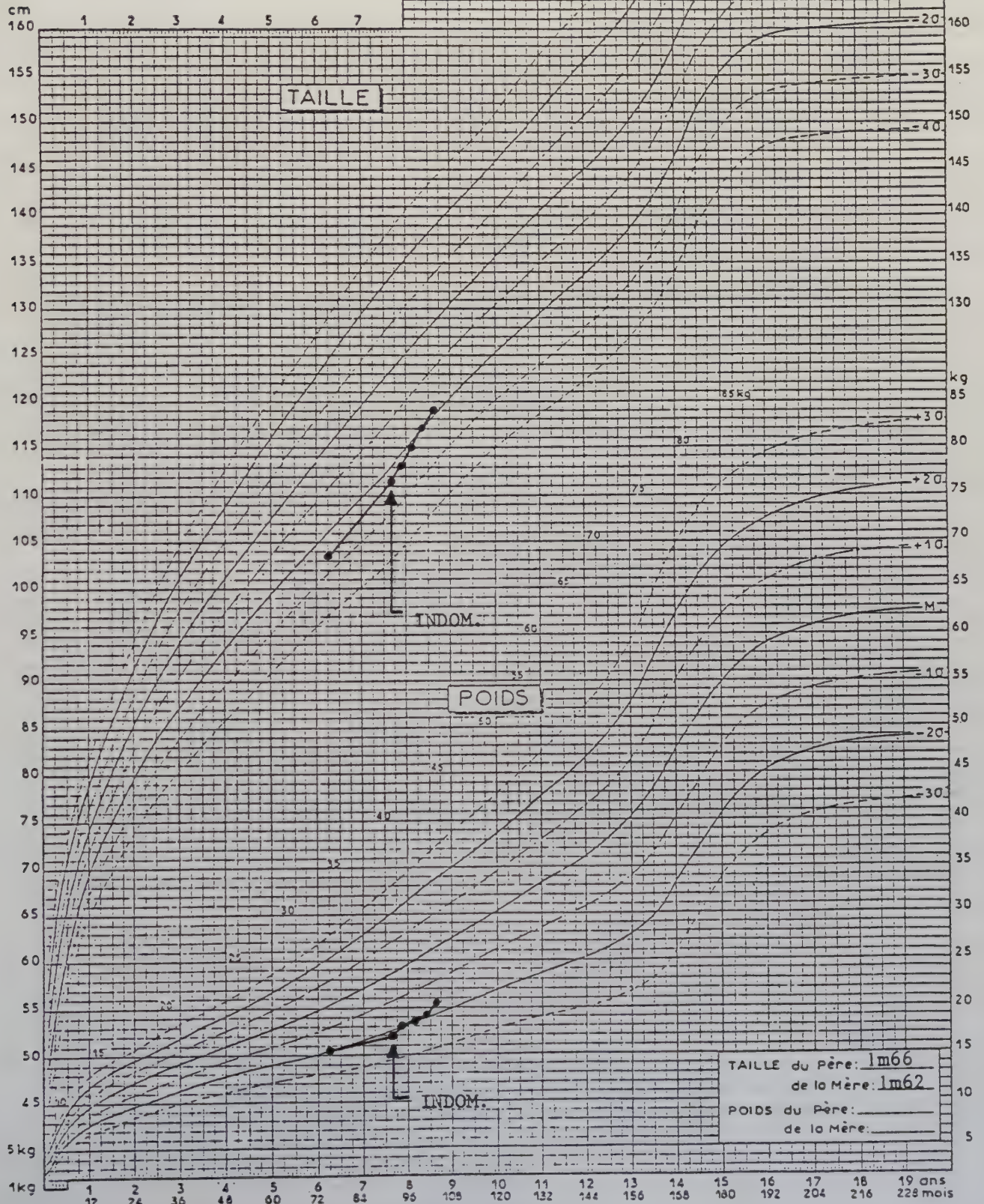
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au  $\frac{1}{2}$  cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges (voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: GLA...

Prénom: Franck Sexe: ♂

Date de Naissance: 23 07 69

N° du Dossier:                     







I. Les examens cliniques pratiqués permettent de retrouver les principaux éléments du syndrome de Bartter :

1. Une alcalose hypokaliémique avec hyperkaliurie :

- la réserve alcaline est toujours constatée à la limite supérieure de la normale, ou même franchement élevée, de 24 à 29,5 mEq/k (moyenne : 26,6),
- la kaliémie varie de 2,1 à 2,9 mEq/l (moyenne 2,5 mEq/l),
- la kaliurie oscille entre 26 et 34,5 mEq/24 heures (moyenne 30,2 mEq/l),
- la détermination de la masse potassique met en évidence un état de discrète inflation puisque le potassium total de Franck s'élève à 38 g, la valeur normale chez cet enfant étant estimée à  $34 \pm 2$  g,
- l'électrocardiogramme est normal,
- l'électromyogramme objective "des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire uniquement à l'hyperpnée".

2. L'exploration de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone met en évidence :

- une augmentation très importante de l'activité rénine plasmatique (ARP) : 509 ng/l/mn en décubitus  
1164 ng/l/mn en position debout,
- un hyperaldostéronisme avec un taux d'aldostérone plasmatique de 150 pg/ml en position couchée.  
Le taux de sécrétion de l'aldostérone est évalué à 74,45  $\mu$ g/24h d'après l'élimination de l'aldostérone urinaire,
- une charge de potassium n'a pu être que très partiellement réalisée : en effet, la perfusion de citrate de potassium utilisée a dû être interrompue au bout de quelques minutes du fait de douleurs le long des trajets veineux, non supportées par l'enfant. Les prélèvements effectués ont donné les résultats suivants :

|        | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l | Créatinine<br>mg/l | ARP<br>ng/l/mn | Aldostérone<br>pg/ml |
|--------|-------------|------------|--------------------|----------------|----------------------|
| T tém. | 134         | 2,2        | 8                  | 861            | 161                  |
| T 1    | 140         | 2,9        | 8                  | 881            | 625                  |

diurèse en deux heures : 100 cc : natriurie : 70 mEq/l  
kaliurie : 100 mEq/l.

3. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine :

En effet, sous perfusion continue d'angiotensine au débit de 0,08  $\mu$ g/kg/mn, la tension artérielle systolique n'est augmentée que de 10 mm de mercure.



#### 4. La ponction biopsie de rein

n'a pas été autorisée par les parents.

### II. Notre étude s'est proposée ensuite de compléter le bilan électrolytique :

#### 1. Le sodium :

- la natrémie oscille entre 139 et 145 mEq/l (moyenne 141 mEq/l),
- la natriurie varie de 26,50 à 95,50 mEq/24h (moyenne 48 mEq/24h),
- la mesure du sodium corporel (24.2.1977) montre une inflation sodée chez cet enfant ; le sodium corporel est estimé à 953 mEq, alors que la valeur attendue pour ce sujet est de 766 mEq,
- l'épreuve de restriction sodée, avec apport alimentaire quotidien inférieur à 10 mEq pendant cinq jours, montre l'absence de perte de sodium : les résultats en sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

|                       | <i>J-3</i> | <i>J-2</i> | <i>J-1</i> | <i>J 1</i> | <i>J 2</i> | <i>J 3</i> | <i>J 4</i> | <i>J 5</i> | <i>J 6</i>  |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Apports Na<br>mEq/l   | 76,8       | 88,3       | 87,9       | < 10       | < 10       | < 10       | < 10       | < 10       | -           |
| Na<br>mEq/l           | 140        | 145        | 139        | 139        | 141        | 141        | 142        | 138        | 145         |
| K<br>mEq/l            | 2,4        | 2,5        | 2,7        | 2,5        | 3,5        | 2,6        | 2,5        | 3          | 2,7         |
| ARP C<br>D<br>ng/l/mn |            |            |            | 427<br>958 |            |            |            |            | 847<br>1110 |
| Aldo C<br>D<br>pg/ml  |            |            |            | 110<br>734 |            |            |            |            | 391<br>296  |
| Na ur.<br>mEq/j       | 61,6       | 26,5       | 29,2       | 23         | 21         | 6,6        | 4,2        | 4,8        |             |
| K ur.<br>mEq/j        | 26,4       | 28,5       | 28         | 42         | 56         | 31,9       | 28         | 37,8       |             |

#### 2. Le chlore :

La chlorémie est toujours constatée dans les limites de la normale : 98 à 104 mEq/l.

#### 3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire est normal :

- calcémie : entre 97 et 104 mg/100 ml,
- phosphorémie : 40 à 50 mg/100 ml,



- calciurie : 1 à 1,30 mg/kg/24h,
- phosphaturie : 19 à 22 mg/kg/24h,

Les phosphatases alcalines sont entre 40 et 49 UI/l.

#### 4. Le magnésium :

A plusieurs reprises, on constate une hypomagnésémie entre 13 et 15 mg/l. On ne possède malheureusement aucun chiffre de magnésurie.

Une épreuve de charge en magnésium a donné les résultats suivants :

|         | $T_0$ | $T_{45mn}$ | $T_{90mn}$ |
|---------|-------|------------|------------|
| Mg mg/l | 15    | 14,5       | 28,5       |

La diurèse des 24 heures est de 550cc : 135 mg/l de magnésium sont excrétés, soit approximativement 76 % de la quantité injectée : l'épreuve n'objective donc pas de rétention pathologique du magnésium.

### III. Les fonctions rénales ont été explorées par :

#### 1. L'étude de l'urée et de la créatinine sanguines :

- taux d'urée toujours inférieur à 0,35 g/l,
- créatininémie : 6 à 8 mg/l

#### 2. La recherche de glycosurie : négative.

#### 3. La recherche de protéinurie : négative.

Une immunoélectrophorèse des protéines urinaires met en évidence un tracé de protéinurie physiologique.

#### 4. Une épreuve de concentration

a été pratiquée : après 19 heures de restriction de boissons, on constate une augmentation de la densité urinaire à 1026, avec une osmolarité urinaire maximale à 1028 mOsm/l.

#### 5. Une exploration fonctionnelle rénale

objective comme unique perturbation une augmentation de la clairance de l'acide urique : 24 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Résultats par ailleurs normaux :

- clairances rapportées à 1,73 m<sup>2</sup> ; inuline : 110 ml/mn  
PAH : 589 ml/mn  
créatinine : 87 ml/mn  
phosphore : 10,8 ml/mn





- réabsorption du chlore : 98,47 %
- sodium : 99,05 %
- potassium 73,30 %
- calcium : 99,38 %
- phosphore 90,26 %.

IV. Un certain nombre d'épreuves et dosages à visée physiopathologique ont encore été pratiqués chez ce malade :

1. Une épreuve de perfusion d'angiotensine (9.3.1977)

Les résultats en sont rassemblés dans le tableau page 18.

On en retiendra, sous perfusion d'angiotensine :

- l'absence d'augmentation importante de la tension artérielle déjà signalée précédemment,
- l'absence de modification significative de la natrémie et de la kaliémie,
- la diminution de l'activité rénine plasmatique,
- l'augmentation de l'aldostéronémie,
- la chute de la natriurèse, indépendante d'une éventuelle modification de la filtration glomérulaire,
- la constance de la kaliurèse.

2. La mesure des flux érythrocytaires (mars 1977)

donne les résultats suivants :

|             | <i>En milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine<br/>(O)</i> | <i>+ edocrine<br/>(E)</i> |
|-------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Na (sortie) | 0,373                         | 0,229                     | 0,407                     |
| K (entrée)  | 3,510                         | 2,952                     | 2,826                     |

"Il existe une diminution globale des flux actifs de sodium et de potassium, mais les effets inhibiteurs s'opèrent normalement".

3. Le dosage des prostaglandines urinaires

(pratiqué le 21.12.1977, lors d'une fenêtre thérapeutique pour complément de bilan, après huit jours d'interruption de tout traitement) :

- PGE : 279 ng/24h/m<sup>2</sup>
- PGF<sub>2</sub> : 3085 ng/24h/m<sup>2</sup>



|                                     | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{30}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{150}$ | $T_{180}$ | $T_{200}$ | $T_{240}$ |
|-------------------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Débit<br>AII<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |           |       |          |          | 0,08     | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08      |
| TA                                  |           |       |          | 8,5      |          | 9,5       | 10        | 10        |           | 10,5      |
| Na<br>mEq/l                         | 140       |       |          | 141      | 141      | 144       | 141       | 142       |           | 135       |
| K<br>mEq/l                          | 2,3       |       |          | 2        | 2        | 2,2       | 2         | 2,2       |           | 2         |
| créat.<br>mg/l                      | 6         |       |          | 8        | 7        | 7         | 7         | 8         |           | 9         |
| ARP<br>ng/l/mn                      | 834       |       |          | 624      | 567      | 301       | 268       | 229       |           | 301       |
| Aldo<br>pg/ml                       | 125       |       |          | 178      | 307      | 381       | 484       | 627       |           | 274       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$         |           | 92,96 | 121      | 88,2     | 132,8    | 51,2      | 55,44     | 42        | 38,28     | 31        |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |           | 50,63 | 54       | 35,28    | 53,12    | 28        | 51,48     | 52,8      | 54,12     | 39        |
| créat.ur.<br>mg/mn                  |           | 0,415 | 0,46     | 0,308    | 0,464    | 0,272     | 0,521     | 0,528     | 0,448     | 0,335     |
| Na/créat.                           |           | 0,22  | 0,28     | 0,28     | 0,28     | 0,18      | 0,10      | 0,07      | 0,08      | 0,09      |
| K/créat.                            |           | 0,12  | 0,11     | 0,11     | 0,11     | 0,10      | 0,09      | 0,10      | 0,12      | 0,11      |



V. Enfin, dans le but d'apprécier l'éventuelle contribution de facteurs endocriniens, au retard staturo-pondéral que présente Franck, différentes explorations ont été réalisées :

1. Une hyperglycémie provoquée par voie orale :

|                    | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{15}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{150}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|--------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Gly.<br>g/l        | 0,72      | 0,60  | 1,19     | 1,08     | 1,02     | 1,23     | 1,56     | 0,50      | 0,60      | 0,66      |
| Ins.<br>$\mu$ U/ml | 9,5       | 8     | 59       | 26       | 26       | 35       | 48       | 10        | 6,5       | 6         |

La sécrétion d'insuline est effectivement stimulée par l'hyperglycémie, sans que l'on puisse établir de corrélation entre les deux courbes.

2. Un bilan thyroïdien : normal

- PBI : 5,9  $\mu$ g/100ml
- iode thyroïdien : 5,4  $\mu$ g/100ml
- test T3 : 28,6 %
- ITL : 2,3
- T4 : 8,3  $\mu$ g/100ml
- T3 : 1,7 ng/ml

3. Une exploration hypophysaire globale (2.3.1977) :

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

|                           | $T_{-1h30}$ | $T_0$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|---------------------------|-------------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Gly.<br>g/l               | 0,83        | 4,8   | 1,23     | 0,80     | 0,30     | 0,31     | 1,14     | 1,06      |
| ins.<br>$\mu$ U/ml        | 9,5         | 68    |          |          |          |          |          |           |
| GH<br>ng/ml               | 0,5         | 1     | 0,5      |          |          | 8        | 9        | 5         |
| cortisol<br>$\mu$ g/100ml |             | 12    |          |          |          | 28       | 31       |           |
| FSH<br>mUI/ml             |             | < 1,2 | 3        | 3,5      | 3,5      | 4,5      | 4        | 4         |
| LH<br>mUI/ml              |             | < 1,5 | 2        | 2        | 3        | < 1,5    | < 1,5    | < 1,5     |
| TSH<br>$\mu$ U/ml         |             | < 2   | 17       | 16       | 17       | 11       | 4        | 3         |
| PRL<br>ng/ml              |             | 7,5   | >100     | >100     | >100     | >100     | 85       | 39        |





#### 4. Un dosage de somatomédine

(pratiqué le 21.12.1977 lors d'une interruption de quinze jours de toute thérapeutique) : 0,24 U/ml.

A la fin de la période du bilan, soit à l'âge de 7ans 9mois, est institué un traitement par l'indometacine à la dose quotidienne de 50 mg (soit approximativement 3 mg/kg).

Cette thérapeutique est très bien supportée par Franck qui ne présente aucun trouble lors de son institution, aucune douleur abdominale par la suite (une seule exception : Franck présente quelques gastralgies rapidement régressives à la reprise du traitement après un arrêt de quinze jours pour bilan). Si bien qu'à l'âge de 8ans 4mois, la posologie en est augmentée à 75 mg/jour, soit approximativement 4 mg/kg.

Cliniquement, le seul trouble que présentait Franck était un retard de croissance staturo-pondéral harmonieux avec retard parallèle de l'âge osseux.

Il semble que sous traitement, on assiste à un rattrapage de la croissance (cf courbe). Exprimé en vitesse de croissance, le gain est le suivant :

- . avant traitement : 0,47 cm/mois
- . après traitement (sur une période de 10 mois) : 0,65 cm/mois.

Parallèlement, la maturation osseuse s'accélère à un rythme supérieur au rattrapage statural : en effet, avant traitement, l'âge osseux de Franck était de 5ans 4mois, pour un âge statural de 5ans 7mois. Après dix mois de traitement, l'âge osseux devient supérieur à l'âge statural : 7 ans 7 mois  $\pm$  2 mois pour un âge statural de 6ans 10mois.

Biologiquement, on constate une nette amélioration des différents paramètres perturbés, sans pour autant qu'aucun ne soit normalisé. En effet :

1. La kaliémie oscille dorénavant entre 3 et 3,8 mEq/l (en moyenne 3,3 mEq/l),
  - la kaliurèse est constatée 2 fois à 40 mEq/24 heures,
  - la natrémie : 138 à 145 mEq/l,
  - la natriurie : 58 à 96 mEq/jour.

#### 2. Activité rénine plasmatique et aldostérone plasmatique :



| <i>Avant<br/>Traitement</i> |   | <i>6 mois de<br/>Traitement</i> | <i>Lors d'une<br/>fenêtre<br/>thérapeutique</i> | <i>2 jours après<br/>la reprise<br/>du traitement</i> |
|-----------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ARP<br>ng/l/mn              | C | 509                             | 249                                             | 171                                                   |
|                             | D | 1164                            | 263                                             | 415                                                   |
| Aldost.<br>pg/ml            | C | 150                             | 43                                              | 61                                                    |
|                             | D | 400                             | 228                                             | 351                                                   |

3. Les prostaglandines urinaires (24.12.1977)

PGE : 121,5 ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF<sub>2</sub> : 630 ng/24h/m<sup>2</sup>

4. Un taux de sulfate de déhydro-épi-androstérone (SDHEA) (15.11.1977)

1,5 µg/100 ml

5. La somatomédine (15.11.1977)

0,70 u/ml.



- Cas n° 2 : Annie GLA..., M.22237

-----

Annie, la soeur de Franck, est née le 11 août 1966. Elle a 10 ans 6 mois lorsqu'elle est hospitalisée pour la première fois.

Elle ne présente aucun antécédent médical ou chirurgical personnel notable. Elle est née à terme au poids de 3 kg, après une grossesse et un accouchement normaux. Aucun trouble particulier pendant son enfance. Le développement psycho-moteur semble avoir été normal, mais on possède peu de renseignements : l'enfant aurait marché à 11 mois. A l'âge de 10 ans, elle est en cours moyen première année et on nous dit qu'elle y travaille mal. Enfin l'interrogatoire "orienté" nous apprendra qu'Annie a toujours manifesté une grande préférence pour les aliments salés.

Seul symptôme qui motive l'hospitalisation : un retard staturo-pondéral important puisqu'à son entrée dans le service l'enfant mesure 118 cm (-3,5 DS) et pèse 17,5 kg (-3 DS). On ne possède qu'une seule mesure antérieure : à l'âge de 9ans 3mois : taille 112 cm (-3,5 DS), poids 17 kg (- 3 DS). L'âge osseux, lors du bilan d'entrée, est évalué à 8ans 1mois : il est intermédiaire entre l'âge chronologique (10ans 6mois) et l'âge statural (7ans). La puberté n'est pas amorcée.

Par ailleurs, aucun signe particulier à l'examen somatique. L'enfant ne présente aucun signe de déshydratation, la tension artérielle est à 9/6.

I. Le bilan biologique met en évidence :

1. Une hypokaliémie avec hyperkaliurie et tendance à l'alcalose :

- réserve alcaline entre 25 et 30 mEq/l (moyenne : 27,8 mEq/l),
- kaliémie entre 2,1 et 3,3 mEq/l (en moyenne 2,6 mEq/l),
- kaliurèse entre 23 et 44 mEq/24 heures (moyenne : 37),
- la détermination de la masse potassique met en évidence une augmentation du potassium total chez cette enfant : valeur constatée de 45 g pour une valeur attendue de  $36 \text{ g} \pm 3 \text{ g}$ .
- l'électrocardiogramme est normal.
- L'électromyogramme montre de "discrets signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire de type tétanique surtout à l'hyperpnée".

2. L'exploration de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone :

- activité rénine plasmatique en décubitus : 466 ng/l/mn  
debout : 1331 ng/l/mn,
- aldostéronémie en décubitus : 127 pg/ml  
debout : 142 pg/ml,
- le taux de sécrétion de l'aldostérone est évalué à 84,9 µg/24 heures d'après l'élimination de l'aldostérone urinaire marquée.





## CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

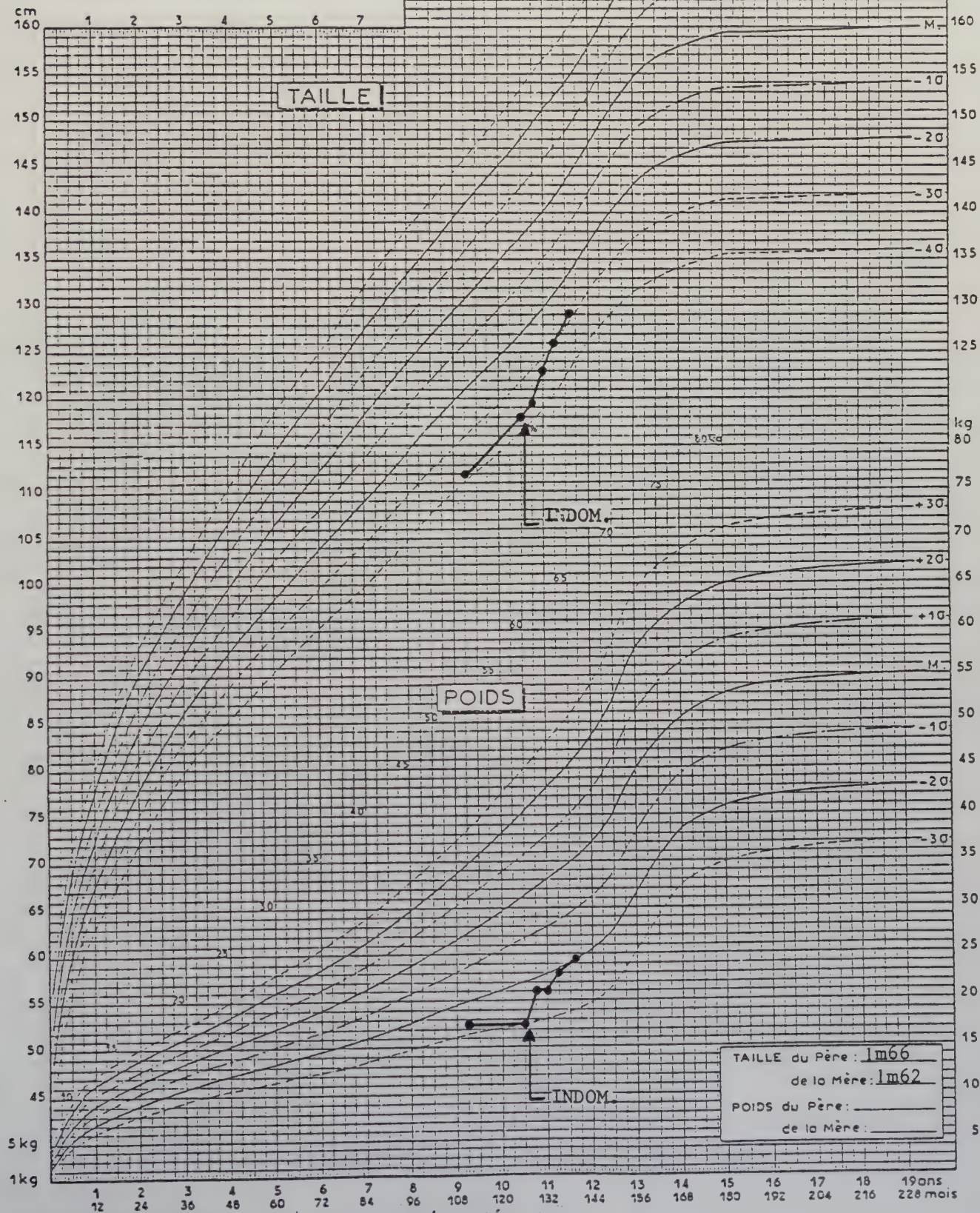
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au  $\frac{1}{2}$  cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: GLA...

Prénom: Annie Sexe: ♀

Date de Naissance : 11 08 66

N° du Dossier:                     



TAILLE du Père: 1m66  
de la Mère: 1m62  
POIDS du Père: \_\_\_\_\_  
de la Mère: \_\_\_\_\_



- une charge en potassium a dû être interrompue au bout de quelques minutes de perfusion car non supportée par la malade (douleurs le long des trajets veineux) ; les résultats partiels obtenus sont les suivants :

|                   | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l | ARP<br>ng/l/mn | Aldo<br>pg/ml |
|-------------------|-------------|------------|----------------|---------------|
| T <sub>tém.</sub> | 138         | 2          | 530            | 76            |
| T <sub>1</sub>    | 140         | 2,2        | 470            | 267           |

La diurèse en deux heures est de 500 cc : la natriurèse est de 111 mEq/l ; la kaliurèse est de 39 mEq/l.

### 3. Une épreuve de perfusion d'angiotensine :

à la dose de 0,08 µg/kg/mn a été pratiquée chez Annie comme chez Franck. Mais chez Annie, elle entraîna immédiatement une importante élévation de la tension artérielle systolique de 6 cm de mercure (de 9 à 15). La perfusion a été maintenue, mais à un débit inférieur, oscillant entre 0,03 et 0,05 µg/kg/mn : ce débit (qui reste bien supérieur aux doses pressives normales) a été bien supporté par Annie dont la tension artérielle systolique est revenue à 10.

### 4. La ponction biopsie rénale

n'a pu être pratiquée (opposition des parents).

## II. L'exploration d'autres éléments du métabolisme hydro-électrolytique a donné les résultats suivants :

### 1. La natrémie

oscille entre 139 et 144 mEq/l, la natriurèse entre 16 et 94 mEq/24 heures (en moyenne 41,5 mEq/jour).

La mesure du sodium corporel n'a pu être réalisée.

Une épreuve de restriction sodée a été pratiquée pendant cinq jours avec un apport alimentaire de sodium inférieur à 10 mEq/jour. Elle ne met pas en évidence de perte de sel.





|                                                                   | J-3  | J-2  | J-1  | J 1        | J 2  | J 3  | J 4  | J 5  | J 6         |
|-------------------------------------------------------------------|------|------|------|------------|------|------|------|------|-------------|
| Apports<br>Na<br>mEq/j                                            | 76,8 | 88,3 | 87,9 | < 10       | < 10 | < 10 | < 10 | < 10 | -           |
| Na<br>mEq/l                                                       | 138  | 141  | 140  | 140        | 142  | 146  | 145  | 141  | 145         |
| K<br>mEq/l                                                        | 2,5  | 2,1  | 2,5  | 1,9        | 2,1  | 2,2  | 2,4  | 2,6  | 2,1         |
| ARP $\begin{matrix} \text{C} \\ \text{D} \end{matrix}$<br>ng/l/mn |      |      |      | 499<br>675 |      |      |      |      | 840<br>1396 |
| Aldo $\begin{matrix} \text{C} \\ \text{D} \end{matrix}$<br>pg/ml  |      |      |      | 85<br>294  |      |      |      |      | 212<br>382  |
| Na ur.<br>mEq/j                                                   | 16,1 | 21,7 | 30   | 40,6       | 22,8 | 8    | 4,9  | 6    |             |
| K ur.<br>mEq/j                                                    | 23,8 | 42,7 | 35,4 | 24,5       | 57,6 | 23,5 | 36,4 | 50   |             |

## 2. La chlorémie

se situe entre 98 et 104 mEq/l.

## 3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire montre :

- calcémie : 92 à 102 mg/l,
- phosphorémie : 22 à 52 mg/l,
- calciurie : 1 à 1,4 mg/kg/j,
- phosphaturie : 18 à 21 mg/kg/j.

Les phosphatases alcalines sont à 39 - 40 - 46 UI/l.

Enfin la parathromone obtenue par dosage radio-immunologique est à 100 pg/ml.

## 4. Le magnésium sanguin

est constaté à 12, 16,5 et 20,5 mg/l lors de trois dosages.

Nous n'avons pas de chiffre de magnésurie.

Une épreuve de charge en magnésium a été pratiquée, malheureusement le recueil de diurèse a été très partiel et cette épreuve ne saurait être prise en compte.





III. Par ailleurs, une exploration des fonctions rénales donne les résultats suivants :

- . diurèse : 550 à 1000cc/24heures,
- . taux d'urée oscillant entre 0,24 et 0,40 mg/l,
- . créatininémie à 5 mg/l,
- . pas de glycosurie,
- . pas de protéinurie ; une immunoélectrophorèse des protéines met en évidence un tracé de protéinurie physiologique,
- . une épreuve de concentration montre, après privation de boissons pendant huit heures, une augmentation de la densité urinaire de 1004 à 1014 avec un chiffre maximum d'osmolarité urinaire de 745 mOsm/l.
- . une épreuve fonctionnelle rénale objective :
  - une clairance de l'acide urique élevée ( $26,7 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ),
  - une diminution de la réabsorption du chlore et du sodium :
    - 97,51 % pour le chlore
    - 98,32 % pour le sodium
  - les autres données chiffrées sont normales :
    - . clairances (rapportées à  $1,73\text{m}^2$ ) : inuline : 126 ml/mn,
    - PAH : 518 ml/mn
    - phosphore 11 ml/mn
    - créatinine 76 ml/mn
    - . réabsorption du potassium : 67,71 %
    - du calcium : 98,96 %
    - du phosphore : 91,26 %.

IV. Comme chez Franck, trois épreuves à visée physiopathologique ont été pratiquées :

1. L'épreuve de perfusion d'angiotensine

dont les résultats sont rassemblés dans le tableau page 27.  
(rappelons que le débit d'angiotensine perfusée n'a pas été constant).

On en retiendra :

- l'absence de variation significative de la natrémie et de la kaliémie,
- la diminution de l'activité rénine plasmatique et l'augmentation de l'aldostéronémie,
- les variations de la créatininémie et de la créatininurie, reflet de la vaso-constriction secondaire à l'action pressive de l'angiotensine,
- les variations de la kaliurèse et de la natriurèse rapportées à la créatininurie.



|                                      | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{30}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{150}$ | $T_{180}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|--------------------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |           |       |          | ↓        | 0,08     | 0,03      | 0,04      | 0,05      | 0,05      | 0,05      |
| TA                                   |           |       |          | 9,5      | 15       | 14        | 10        | 13        |           | 10,5      |
| Na<br>$\text{mEq/l}$                 | 142       |       |          | 141      | 141      | 143       |           | 142       |           | 143       |
| K<br>$\text{mEq/l}$                  | 2,2       |       |          | 1,8      | 1,8      | 1         |           | 2         |           | 2         |
| Créat.<br>$\text{mg/l}$              | 5         |       |          | 5        | 6        | 3         |           | 2         |           | 6         |
| ARP<br>$\text{ng/l/mn}$              | 662       |       |          | 733      | 516      | 377       |           | 173       |           | 109       |
| Aldo.<br>$\text{pg/ml}$              | 76        |       |          | 80       | 78       | 486       |           | 526       |           | 226       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |           | 85,2  | 124,1    | 198      | 212,04   | 15,06     | 71,38     | 51        | 134,62    | 61        |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$           |           | 31,8  | 29,93    | 35       | 33,48    | 2,76      | 45,65     | 26,5      | 91,5      | 52,5      |
| Créat.<br>$\text{mg/mn}$             |           | 0,324 | 0,357    | 0,450    | 0,539    | 0,025     | 0,589     | 0,145     | 0,668     | 0,375     |
| Na/créat                             |           | 0,266 | 0,346    | 0,44     | 0,392    | 0,597     | 0,122     | 0,352     | 0,202     | 0,162     |
| K/créat.                             |           | 0,098 | 0,083    | 0,077    | 0,062    | 0,109     | 0,078     | 0,182     | 0,136     | 0,131     |



## 2. La mesure des flux érythrocytaires de sodium et de potassium (15.2.77)

|             | <i>En milieu standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ edecrine</i> |
|-------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Na (sortie) | 0,365                     | 0,273             | 0,789             |
| K (entrée)  | 3,236                     | 3,232             | 2,405             |

"Pour le sodium : valeurs normales en milieu standard, effet inhibiteur normal de l'ouabaine, valeur paradoxalement augmentée quand le milieu contient de l'edecrine.

Pour le potassium, : valeurs diminuées dans tous les milieux de façon homogène."

## 3. Le dosage des prostaglandines urinaires (22.12.1977)

(en dehors de toute thérapeutique depuis plusieurs jours)

PGE : 682 ng/24h/m<sup>2</sup>  
 PGF<sub>2</sub> : 4878 ng/24h/m<sup>2</sup>

## V. Enfin les explorations endocriniennes ont donné les résultats suivants :

### 1. Lors de l'hyperglycémie provoquée

par voie orale, la corrélation entre les chiffres de glycémie et d'insulinémie est significative et la droite de régression ne superpose à celle du sujet normal ( $\rho = 0,959$  et  $a = 98$ ), bien que courbes glycémiques et insulinémiques soient anormales.

|               | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{15}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{150}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| gly.<br>g/l   | 0,85      | 0,81  | 1,25     | 1,80     | 2,00     | 1,85     | 1,72     | 0,83      | 0,70      | 0,72      |
| ins.<br>μU/ml | 14        | 13    | 60       | 90       | 126      | 136      | 136      | 33        | 12        | 10,5      |

### 2. Un bilan thyroïdien : normal

|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| - PBI : 8,9 μg/100 ml | - I thyroxinien : 7 μg/100 ml |
| - Test T3 : 27,3 %    | - ITL : 2,9                   |
| - T4 : 10,8 μg/100 ml | - T3 : 1,5 ng/ml              |





### 3. Une exploration hypophysaire globale

dont les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

|                          | $T_{-90}$ | $T_0$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|--------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| gly.<br>g/l              | 0,90      | 3,85  | 1,30     | 0,96     | 0,56     | 0,35     | 0,52     | 0,58      |
| ins.<br>$\mu$ U/ml       | 14,5      | 184   |          |          |          |          |          |           |
| GH<br>ng/ml              | 1         | 1     | 12       |          | 31       | 20       | 18       | 15        |
| Cortis.<br>$\mu$ g/100ml |           | 21    |          |          |          | 32       | 38       |           |
| FSH<br>mUI/ml            |           | < 1,2 | 8        | 10,5     | 14,5     | 18,5     | 15       | 13        |
| LH<br>mUI/ml             |           | 3     | 9,5      | 13,5     | 8,5      | 7,5      | 5,5      | 6         |
| TSH<br>$\mu$ U/ml        |           | < 2   | 10,5     | 10       | 8        | 5        | 3        | < 2       |
| PRL<br>ng/ml             |           | 8     | 52,5     | 42       | 36,5     | 30,5     | 22,5     | 14,5      |

### 4. Un dosage de somatomédine (décembre 1977)

0,84 U/ml.

Comme son frère Franck, à la fin de cette période de bilan (soit à l'âge de 10ans 8mois) Annie est mise à un traitement par l'indometacine per os à la dose de 75 mg/24 heures (soit approximativement 4 mg/kg). Au deuxième jour du traitement, elle présente un oedème palpébral qui persiste deux ou trois jours, puis disparaît spontanément, sans réduction de la posologie. La tolérance médicamenteuse est par la suite excellente, en particulier aucune douleur gastrique à noter.

Cliniquement, l'effet sur la prise pondérale est spectaculaire : après un mois de traitement, l'enfant a pris 4 kg qu'elle n'a pas perdus par la suite. L'effet sur la croissance est à peu près identique (cf. courbe). Il faut cependant tenir compte du fait qu'à l'âge de 10ans 9mois, soit un mois après le début du traitement, les premiers signes pubertaires sont constatés : S1 A0 P0. La vitesse de croissance avant traitement est de



0,4 cm/mois, après traitement (sur une période de onze mois et en cours de puberté débutante) de 0,91 cm/mois. Quant à l'âge osseux, il a été évalué deux fois :

|                       | <i>âge<br/>chronologique</i> | <i>âge<br/>statural</i> | <i>âge osseux</i>  |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------|
| 4 mois de traitement  | 11 ans                       | 7ans 10mois             | 9ans 4mois ± 1mois |
| 11 mois de traitement | 11ans 7mois                  | 8ans 11mois             | 9ans 8mois ± 2mois |

Enfin, notons que :

- la faim du sel que présentait Annie est bien moins manifeste depuis l'institution du traitement,
- lors de l'arrêt du traitement pendant quinze jours, Annie n'a présenté aucun trouble fonctionnel, mais elle a perdu 1,400 kg et on notait un pli cutané à l'examen clinique.

Les effets biologiques de cette thérapeutique sont les suivants :

- La kaliémie est très modérément augmentée, passant en moyenne de 2,6 à 2,9 mEq/l. On ne possède qu'un seul chiffre de kaliurèse sous traitement, ce qui ne permet pas de préjuger de ses modifications.
- L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie sont constatées aux valeurs suivantes :

|                                                                 | <i>Avant<br/>traitement</i> | <i>Après 6 mois<br/>de traitement</i> | <i>Lors d'une<br/>interruption<br/>de 8 jours</i> | <i>48 heures<br/>après reprise<br/>du traitement</i> |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ARP $\begin{cases} \text{C} \\ \text{D} \end{cases}$<br>ng/l/mm | 466<br>1331                 | 264<br>428                            | 449<br>780                                        | 294<br>456                                           |
| Aldo $\begin{cases} \text{C} \\ \text{D} \end{cases}$<br>pg/ml  | 127<br>142                  | 43<br>320                             | 169<br>250                                        | 61<br>140                                            |

- Les prostaglandines urinaires (24.12.1977)

PGE : 251 ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF<sub>2α</sub> : 608 ng/24h/m<sup>2</sup>





- Le S.D.H.E.A. (15.11.1977)  
13,4 µg/100 ml
- La somatomédine (15.11.1977)  
1,1 U/ml
- Enfin, notons l'apparition pendant cette période de traitement d'une protéïnurie quantitativement peu importante (0,10 g/l) et dont l'analyse immunoélectrophorétique (16.5.1978) permet de constater la présence "d'un trouble net de la perméabilité glomérulaire de type peu sélectif avec présence de chaînes légères importante".



- Cas n° 3 : Céline GLA..., M 18394  
-----

Céline est née le 22 octobre 1968, au poids de 3,080 kg, après une grossesse et un accouchement normaux.

Elle est la cousine germaine de Franck et Annie (cas n° 1 et 2) : sa mère est une soeur de leur père.

Ses parents ne présentent aucune maladie particulière, apparemment ils ne présentent aucun degré de consanguinité entre eux (cf. p.12). Ils mesurent : 1m75 pour son père, 1m50 pour sa mère.

Céline est la quatrième enfant d'une fratrie de cinq :

- Marthe, née le 11 mars 1961, en bonne santé, premières règles à 14 ans,
- Violette, née le 3 juillet 1963, en bonne santé, premières règles à 14 ans,
- Charles, né le 27 décembre 1965, a été hospitalisé du fait d'une petite taille, mais sa kaliémie est normale,
- Céline, notre malade,
- Franck, né le 18 juillet 1972, de taille normale.

Céline ne présente aucune maladie particulière au cours de sa petite enfance et, pour autant qu'on en puisse juger (on possède peu de renseignements), elle aurait eu un développement psycho-moteur normal : marche acquise à 1 an. A 6 ans 6 mois, lorsqu'elle est hospitalisée, elle est en cours préparatoire. Par la suite, on sait seulement qu'elle "travaille mal".

Elle est vue pour la première fois dans le service, en consultation, à l'âge de 5 ans 3 mois : elle est adressée par un médecin traitant pour expertise d'un petit souffle cardiaque systolique, de faible intensité, variable avec la position, rapidement diagnostiqué comme anorganique. Par contre, l'interrogatoire et l'examen clinique permettent de retenir :

- l'existence d'épisodes de vomissements, sans aucun symptôme accompagnateur, sans facteur déclenchant évident, assez rapidement résolutifs, en général de façon spontanée,
- l'existence d'une énurésie et la présence d'une albuminurie,
- un retard staturo-pondéral important : taille 96 cm (-3 DS) et poids 12 kg (-3 DS). L'âge osseux est bien inférieur à l'âge statural :
 

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| âge chronologique | : 5ans 3mois         |
| âge statural      | : 3ans 6mois         |
| âge osseux        | : 2ans 2mois ± 3mois |

Céline ne nous est ramenée par ses parents qu'à l'âge de 6 ans 1 mois pour un nouvel épisode de vomissements. Très vite, les examens pratiqués permettent de s'orienter vers le diagnostic de syndrome de Bartter. La reprise de l'interrogatoire permet de mettre en évidence une avidité particulière pour les aliments salés ; par contre, on ne retrouve aucun épisode de fatigabilité musculaire anormale.





# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

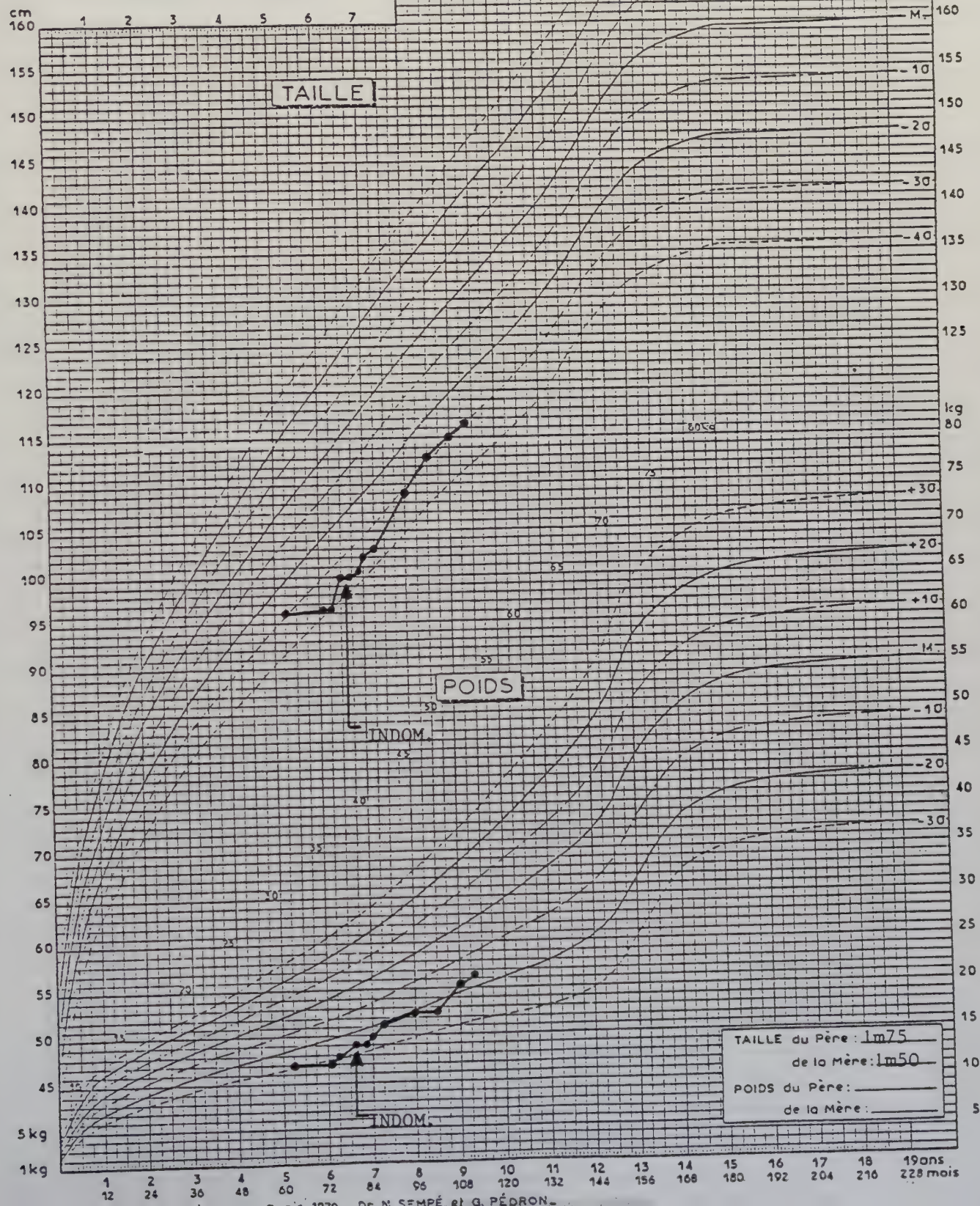
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au  $\frac{1}{2}$  cm ou à 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: GLA...

Prénom: Céline Sexe: ♀

Date de Naissance: 22 10 68

N° du Dossier:                     







A 6 ans 1 mois, Céline mesure 96,5 cm et pèse 12 kg. Son âge osseux à l'âge de 6 ans 6 mois est estimé à 2 ans 6 mois  $\pm$  3 mois pour un âge statural de 4 ans. Sa tension artérielle systolique est à 8. L'enfant ne présente aucun signe de déshydratation clinique.

I. Le ionogramme d'entrée montre d'emblée une importante hypokaliémie avec une hémococoncentration :

| Ht | Na  | K   | Cl | RA   | urée | Prot. |
|----|-----|-----|----|------|------|-------|
| 46 | 143 | 1,6 | 82 | 20,5 | 0,68 | 89    |

L'enfant a dû être perfusée pendant quelques jours. Le bilan, effectué par la suite, permet d'affirmer le diagnostic de syndrome de Bartter :

1. Métabolisme potassique :

- la kaliémie oscille entre 1,6 et 3,1 mEq/l (moyenne : 2,26 mEq/l),
- la kaliurie s'élève en moyenne à 41 mEq/l,
- la détermination de la masse potassique corporelle totale donne le chiffre de 56 g, sans que cette valeur ait pu être comparée à une norme de référence,
- les électrocardiogrammes pratiqués sont normaux,
- l'électromyogramme ne met en évidence aucune anomalie (il n'y a pas eu d'épreuve d'hyperpnée).

Par ailleurs, la réserve alcaline est constatée dans les limites de la normale oscillant entre 18,5 et 25 mEq/l (moyenne : 22,4 mEq/l).

2. L'axe rénine-angiotensine-aldostérone :

- ARP : C : 952 ng/l/mn  
D : 2032 ng/l/mn
- aldostérone plasmatique : C : 330 pg/ml
- aldostéronurie : 2,4  $\mu$ g/jour
- taux de sécrétion de l'aldostérone, d'après l'élimination de l'aldostérone marquée : 21,1  $\mu$ g/24 heures
- une épreuve de charge en potassium dont les résultats sont les suivants :

|                | $T_0$ | $T_{2H}$ | $T_{5H}$ | $T_{11H}$ | $T_{24H}$ |
|----------------|-------|----------|----------|-----------|-----------|
| Na<br>mEq/l    | 138   | 138      | 138      | 133       | 142       |
| K<br>mEq/l     | 2,2   | 2,8      | 4        | 2,8       | 2,8       |
| ARP<br>ng/l/mn | 2984  |          | 604      |           |           |



### 3. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine

est manifeste lors d'une perfusion d'angiotensine à débit croissant : il faut atteindre le débit de 0,64  $\mu\text{g/kg/mn}$  pour obtenir une élévation de la tension artérielle de 10,5/6 à 14/10.

### 4. La ponction biopsie de rein

pratiquée le 17.1.1975 montre : "une cinquantaine de glomérules sans anomalies majeures, quelques lésions tubulaires (microvacuoles basales, quelques nécroses isolées, quelques cellules desquamées) ; des artères interlobulaires avec média, adventice et limitante élastique interne épaissies, des artérioles afférentes à parois épaissies réalisant une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire ; seulement deux macula densa franchement anormales avec double assises cellulaires et cellules très volumineuses".

## II. Le bilan hydro-électrolytique a été complété avec l'exploration :

### 1. Du métabolisme du sodium :

- la natrémie oscille entre 140 et 143 mEq/l,
- la natriurie est en moyenne de 55 mEq/24 heures,
- la mesure du sodium corporel (27.11.1974) donne une valeur expérimentale de 544 mEq pour une valeur normale théorique attendue de 472 mEq,
- une épreuve de régime sans sel pendant cinq jours avec apport quotidien de sodium inférieur à 15 mEq/jour met en évidence l'absence de perte de sel urinaire

|                        | <i>Tém.</i> | <i>J 1</i> | <i>J 2</i> | <i>J 3</i> | <i>J 4</i> | <i>J 5</i> | <i>J 6</i> |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Apports<br>Na<br>mEq/j | -           | 14         | 14         | 14         | 14         | 14         | -          |
| Na<br>mEq/l            | 140         | 132        | 130        | 132        | 132        | 139        | 140        |
| K<br>mEq/l             | 1,8         | 2,3        | 1,9        | 2          | 1,9        | 2          | 2,2        |
| ARP<br>ng/l/mn         | 952         |            |            |            |            |            | 1201       |
| Aldo.<br>pg/ml         | 330         |            |            |            |            |            | 500        |
| Na ur.<br>mEq/j        | 30,5        | 5,5        | 1,8        | 2,5        | 3,6        | 7,7        | 24,5       |
| K ur.<br>mEq/j         | 38,5        | 12,5       | 6          | 9,5        | 19,2       | 27,3       | 15,5       |



## 2. La chlorémie

est normale, oscillant entre 91 et 103 mEq/l (moyenne : 98 mEq/l).

## 3. Le bilan phospho-calcique :

- calcémie : 103 - 101 - 100 mg/l,
- phosphorémie : 27 - 32 - 44 mg/l,
- calciurie : 3 - 1,5 - 1,5 mg/kg/j.
- phosphatases alcalines : 22 à 38 UI/l.
- parathormone : 32 µlEq/ml.

## 4. Le magnésium :

- magnésémie normale à 19 - 20 mg/l,
- magnésurie entre 0,4 et 1,7 mg/kg/j,
- épreuve de charge en magnésium :

|            | $T_0$ | $T_{45}$ | $T_{90}$ |
|------------|-------|----------|----------|
| Mg sanguin | 19,5  | 38,5     | 40       |

Diurèse de 500cc avec une élimination de 186 mg/l de magnésium, soit 128 % de la quantité injectée.

5. A noter chez Céline une protéinémie toujours assez élevée oscillant entre 78 et 89 g/l. L'électrophorèse des protéines sanguines est cependant normale.

## III. La diurèse de Céline est de 500 à 1000cc/24 heures (pertes ? du fait l'énurésie).

- Le taux d'urée sanguin reste toujours inférieur à 0,45 g/l.
- La créatininémie est entre 6 et 12 mg/l.
- Il n'y a pas de glycosurie.
- Une chromatographie des acides aminés objective "un chromatogramme pauvre avec une grande abondance de glycolle".
- Une immunoélectrophorèse des protéines urinaires montre "un petit trouble net de la perméabilité glomérulaire associé à un trouble tubulaire très net avec  $\beta$  2 micro,  $\alpha$  2 micro et chaînes légères".
- Une épreuve de concentration urinaire objective, après quelques heures de restriction de boissons, une augmentation de l'osmolarité urinaire avec un maximum à 768 mOsm/l.
- Enfin, une urographie intra-veineuse a été pratiquée qui n'objective aucune anomalie tant sur le plan fonctionnel que sur le plan morphologique.





IV. Les épreuves à visée physiopathologique :1. Epreuve de perfusion d'angiotensine

à débit constant (16.01.1975) ; les résultats en sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

|                                      | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{30}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{150}$ | $T_{180}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|--------------------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |           |       |          | ↓        | 0,08     | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08 ↓    |
| TA                                   |           |       |          | 10       |          |           | 10,5      |           |           | 11        |
| Na<br>$\text{mEq/l}$                 | 139       |       |          | 138      | 139      | 139       |           | 139       |           | 139       |
| K<br>$\text{mEq/l}$                  | 1,1       |       |          | 1,1      | 1,2      | 1,2       |           | 1,3       |           | 1,4       |
| Créat.<br>$\text{mg/l}$              | 12        |       |          | 13       | 13       | 13        |           | 12        |           | 12        |
| ARP<br>$\text{ng/l/mn}$              | 2984      |       |          | 2462     | 2572     | 1956      |           | 1731      |           | 1625      |
| Aldo.<br>$\text{pg/ml}$              | 330       |       |          | 540      | 530      | 800       |           | 800       |           | 710       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |           | 16,2  | 11,8     | 6,24     | 7,7      | 7,3       | 11,7      | 11,4      | 2,61      | 5,5       |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$           |           | 23,5  | 19,7     | 8,76     | 9,52     | 9,68      | 18,8      | 22,1      | 6,16      | 14,08     |
| Créat.ur.<br>$\text{mg/mn}$          |           | 0,29  | 0,043    | 0,103    | 0,123    | 0,148     | 0,290     | 0,336     | 0,101     | 0,226     |
| Na/créat.                            |           | 0,056 | 0,27     | 0,060    | 0,062    | 0,049     | 0,040     | 0,034     | 0,025     | 0,023     |
| K/créat.                             |           | 0,081 | 0,45     | 0,085    | 0,077    | 0,065     | 0,064     | 0,065     | 0,061     | 0,062     |



On en retiendra :

- l'absence de modification de la natrémie et de la kaliémie,
- l'augmentation de l'aldostéronémie et la diminution de l'activité rénine plasmatique,
- la chute de la natriurèse,
- le maintien de la kaliurèse.

## 2. L'étude des flux érythrocytaires

(janvier 1975)

|             | <i>milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ edocrine .</i> |
|-------------|----------------------------|-------------------|---------------------|
| Na (sortie) | 0,360                      | 0,292             | 0,369               |

## 3. Le dosage des prostaglandines urinaires

réalisé lors d'une période sans traitement mais beaucoup plus tardivement, en décembre 1977 :

PGE : 505 ng/24h/m<sup>2</sup>  
 PGF<sub>2</sub> : 2816 ng/24h/m<sup>2</sup>

## V. Le bilan endocrinien comprend :

### 1. Une hyperglycémie provoquée :

|               | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{15}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{150}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Gly.<br>g/l   | 0,70      | 0,66  | 1,01     | 1,16     | 1,26     | 1,06     | 0,79     | 1,03      | 0,53      | 0,64      |
| ins.<br>μU/ml |           | 14    | 42,5     | 25       | 14,5     | 37       | 21       | 33,5      | 13,5      | 12        |

La corrélation est significative ( $\rho < 0,01$ ), mais la pente de la droite de régression n'est pas normale ( $a = 41$ ).

### 2. Un bilan thyroïdien : normal

- PBI : 9,6 μg/100 ml
- T4 : 12,2 μg/100 ml
- Test T3 : 32,5 %
- Iode thyroïdien : 7,9 μg/100 ml
- ITL : 8,5





3. Une épreuve au TRF

dont les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

|                         | $T_{-20}$ | $T_{-10}$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|-------------------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| TSH<br>$\mu\text{U/ml}$ | 4         | 6         | 45       | 60       | 53       | 50       | 44       | 27       | 15        |
| PRL<br>$\text{ng/ml}$   |           | 88,5      |          | >100     |          | >100     | 64,5     | 24       | 29        |

4. Une épreuve à l'arginine-insuline :

|                                       | $T_{-90}$ | $T_0$ | $T_{20}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{75}$ | $T_{90}$ | $T_{105}$ | $T_{120}$ | $T_{135}$ |
|---------------------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| gly.<br>$\text{g/l}$                  | 0,70      | 2,92  | 0,94     | 0,19     | 0,34     |          | 1,02     |           | 1,34      |           |
| GH<br>$\text{ng/ml}$                  | 2,5       | 0,5   | 0,5      |          | 7        | 33,5     |          | 9         |           | 4         |
| corti-<br>coïdes<br>$\mu\text{g}/100$ |           | 13    |          |          | 18       | 27       |          | 32        |           |           |

5. Un taux de somatomédine

(décembre 1977) : 0,58 u/ml.

VI. Chez les parents de Céline, ont été pratiqués des mesures des flux sodés érythrocytaires :

| <i>Père</i><br>(22.1.1975) |                    | <i>Mère</i><br>(14.1.1975) |
|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| 0,348                      | Milieu<br>standard | 0,660                      |
| 0,177                      | * ouabaine         | 0,285                      |
| 0,451                      | + edocrine         | 0,238                      |



A l'âge de 6 ans 2 mois (le 28.1.1975), Céline a été mise à un traitement par l'amilorid (5 mg/j).

- Cliniquement, cette thérapeutique a été très bien supportée. Elle a entraîné une diminution de la soif de l'enfant, mais pas de disparition de l'énurésie.

La croissance sous traitement par l'amilorid, pendant une durée de 4 mois et demi a été de 3,5 cm, soit 0,78 cm/mois (cf. courbe). Avant tout traitement, sa vitesse de croissance était pratiquement nulle (pour autant qu'on puisse se fier aux chiffres que nous possédons) : entre 5ans 3mois et 6ans 3mois, l'enfant n'aurait presque pas grandi. Par ailleurs, elle a pris 1,500kg de poids pendant les quatre mois du traitement.

- Biologiquement, nous avons pu constater :

- une sensible augmentation de la kaliémie qui oscille entre 2,7 et 3,1 mEq/l (moyenne avant traitement : 2,26 mEq/l). Parallèlement :  
 la natrémie oscille de 138 à 142 mEq/l,  
 la chlorémie de 89 à 97 mEq/l,  
 la réserve alcaline de 17 à 23 mEq/l,  
 la protéinémie de 79 à 87 g/l,  
 l'hématocrite est constatée une fois à 49 %.
- un taux d'activité rénine plasmatique à 2117 ng/l/mn.
- une deuxième détermination du sodium corporel sous amilorid met en évidence un net déficit : valeur nominale : 689 mEq,  
 valeur expérimentale : 544 mEq.
- détermination de la masse hydrique (27.4.1975)

|                                   | <i>Volume<br/>plasmatique</i> | <i>Volume<br/>globulaire</i> | <i>Volume<br/>sanguin</i> |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Valeur nominale<br>(sous réserve) | 879 ml                        | 512 ml                       | 1390 ml                   |
| Valeur<br>expérimentale           | 319 ml                        | 257 ml                       | 576 ml                    |

- un test au TRF a été refait sous amilorid : les résultats en sont les suivants :

|              | $T_{-20}$ | $T_{-10}$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| TSH<br>μU/ml | 7,5       | 6         | 30       | 40       | 34       | 28,5     | 21,5     | 14       | 10        |



. flux érythrocytaire de sodium (avril 1975)

|             | <i>Milieu standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ edecrine</i> |
|-------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Na (sortie) | 0,408                  | 0,411             | 0,551             |

Le traitement par l'amilorid est arrêté au bout de quatre mois, est remplacé, à partir du 27.5.1975, par un traitement n'apportant que du potassium sous forme de chlorure (4 g par jour). Ce traitement est maintenu pendant trois mois, bien supporté. Un seul ionogramme sanguin a été pratiqué durant cette période:

| <i>Na</i> | <i>Cl</i> | <i>K</i> | <i>RA</i> | <i>Prot.</i> |
|-----------|-----------|----------|-----------|--------------|
| 139       | 97        | 3,5      | 23        | 81           |

Enfin, à l'âge de 6 ans 9 mois (le 1.8.1975), un traitement par l'indométacine per os est institué à la dose de 50 mg/j initialement (3,5 mg/kg), puis 75 mg/j à partir du 10.10.1977 (3,7 mg/kg). Aucune manifestation d'intolérance au traitement.

La croissance qui semblait être pratiquement arrêtée sous traitement par simple supplémentation potassique (cf. courbe), fait un nouveau bond lors de l'institution du traitement par l'indométacine. Après 2 ans 7 mois de cette thérapeutique, l'enfant mesure 116 cm et pèse 21,200 kg. Sa vitesse de croissance est de 0,53 cm/mois. Parallèlement, l'âge osseux subit une accélération plus rapide encore que le rattrapage statural :

| <i>Age chronologique</i>           | <i>Age statural</i> | <i>Age osseux</i>         |
|------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 6 ans 6 mois                       | 4 ans               | 2 ans 6 mois $\pm$ 3 mois |
| 6 ans 9 mois : début du traitement |                     |                           |
| 8 ans                              | 5 ans 6 mois        | 4 ans 10 mois             |
| 8 ans 6 mois                       | 6 ans 2 mois        | 5 ans 9 mois $\pm$ 2 mois |
| 9 ans                              | 6 ans 5 mois        | 6 ans 7 mois              |





Biologiquement, on constate :

- une kaliémie oscillant entre 2,4 et 3,7 mEq/l, en moyenne 2,86 mEq/l, la réserve alcaline varie de 23 à 30 mEq/l, les protéines sanguines sont toujours élevées entre 78 et 89 g/l.
- les taux d'activité rénine plasmatique et d'aldostéronémie ont été plusieurs fois mesurés :

|                                                                      | 8.10.75 | 7. 1.76 | 5.10.77 | 23.11.77 | 21.12.77<br>(fenêtre<br>thérap.) | 23.12.77<br>(48heures) |
|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|----------|----------------------------------|------------------------|
| ARP $\left\{ \begin{array}{l} C \\ D \end{array} \right.$<br>ng/l/mm | 272     | 391     | 307     | -        | 508                              | 384                    |
|                                                                      | 274     | -       | 387     | 763      | -                                | 649                    |
| Aldo. $\left\{ \begin{array}{l} C \\ D \end{array} \right.$<br>pg/ l | 162     | 200     | 27      | -        | 214                              | 100                    |
|                                                                      | 134     | -       | 81      | 136      | 190                              | 346                    |

- une épreuve à l'angiotensine a été faite sous traitement par l'indométacine (voir tableau page 43).

- un dosage des prostaglandines urinaires (24.12.977)

PGE : 196 ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF<sub>2</sub> : 771 ng/24h/m<sup>2</sup>

Le bilan endocrinien a été complété par :

- une épreuve au LHRH + TRF :

|               | T <sub>-15</sub> | T <sub>0</sub> | T <sub>10</sub> | T <sub>20</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>45</sub> | T <sub>60</sub> | T <sub>90</sub> | T <sub>120</sub> | T <sub>180</sub> |
|---------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| FSH<br>mUI/ml | 2                | 1,6            | 5,8             | 11,5            | 11,2            | 15,4            | 17,1            | 17,2            | 16,9             | 13,1             |
| LH<br>mUI/ml  | 3,5              | 2,7            | 8,9             | 13,2            | 11,2            | 13,7            | 15,3            | 11,2            | 9,2              | 6,1              |
| TSH<br>μ U/ml | 3,8              | 3,6            | 13              | 15,8            | 22              | 14,1            | 9,3             | 6,5             | 5,3              |                  |
| PRL<br>ng/ml  | 7                | 7              | 43              | 40,5            | 33              | 28              | 21              |                 | 13               | 13,5             |

- un taux de SDHEA (7.11.1977) : 38,9 μg/100 ml
- un taux de somatomédine (7.11.1977) : 0,70 U/ml.



|                                      | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{30}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{150}$ | $T_{180}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|--------------------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |           |       |          | ↓        | 0,08     | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,08 ↓    |
| TA                                   | 10,5      | 10,5  |          | 9,5      | 11,5     | 9,5       | 9         | 9,5       | 9,5       | 9,5       |
| Na<br>$\text{mEq/l}$                 |           |       | 139      | 139      | 137      | 137       | 138       | 140       |           | 139       |
| K<br>$\text{mEq/l}$                  |           |       | 2,9      | 2,9      | 2,8      | 2,4       | 2,5       | 2,4       |           | 2,5       |
| Créat.<br>$\text{mg/l}$              |           |       | 6        | 7,5      | 8        | 8         | 9         | 10        |           | 11        |
| ARP<br>$\text{ng/l/mn}$              |           |       | 457      | 489      | 255      | 163       | 107       | 75,7      |           | 47,4      |
| Aldo<br>$\text{pg/ml}$               |           |       | 20       | 196      | 179      | 550       | 518       | 654       |           | 619       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |           | 41,78 | 50,2     | 58,57    | 167,33   |           | 122,4     | 46,6      | 151,33    | 38        |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$           |           | 6     | 8        | 9,33     | 30,67    |           | 69,6      | 15,2      | 52        | 16        |
| Créat.<br>$\text{mg/mn}$             |           | 0,218 | 0,240    | 0,268    | 0,673    |           | 0,732     | 0,178     | 0,607     | 0,228     |
| Na/créat.                            |           | 0,192 | 0,209    | 0,218    | 0,249    |           | 0,167     | 0,262     | 0,249     | 0,167     |
| K/créat.                             |           | 0,027 | 0,033    | 0,035    | 0,046    |           | 0,095     | 0,085     | 0,086     | 0,070     |





- Cas n° 4 : Hervé NAV..., F 15561

-----

Hervé est né le 19 mai 1960, au poids de 3 kg 750, après une grossesse et un accouchement normaux.

Ses antécédents familiaux sont marqués par une importante hérédité diabétique paternelle :

- une arrière grand-mère paternelle a présenté un diabète sucré insulino dépendant,
- une grand-mère paternelle présente un diabète sucré insulino-dépendant,
- trois cousins germains du père sont diabétiques.

Ses parents sont en bonne santé et ne présentent entre eux aucun degré de consanguinité.

Il a un frère aîné âgé de 14 ans, en bonne santé.

Pas de problèmes médicaux particuliers au cours de la petite enfance. Développement psychomoteur normal : marche à 1 an, parle à 2 ans.

C'est en février 1971, à l'âge de 10 ans 9 mois, que l'on découvre que Hervé présente un diabète sucré. L'enfant habite alors à Rouen, le traitement de son diabète ne pose pas de problèmes particuliers, le seul point délicat est d'ordre psychologique, Hervé acceptant mal sa maladie. Sous un traitement associant Insuline Novolente mixte + Actrapid, il présente cependant de multiples petits malaises hypoglycémiques cédant facilement à l'absorption de sucre.

En janvier 1973, il est hospitalisé à Rouen pour un épisode de douleurs hypogastriques avec vomissements alimentaires. Le diabète était bien équilibré et l'examen clinique ne relevait aucune anomalie. On notait seulement une grande asthénie avec fatigabilité musculaire notable.

On découvrit alors une hypokaliémie à 2,2 mEq/l avec hyperkaliurie à 115 mEq/jour. Cette hypokaliémie est constatée depuis, lors de tous les dosages pratiqués.

L'interrogatoire nous apprend plus tard que Hervé a toujours présenté un goût marqué pour les aliments salés.

Un court bilan est pratiqué à Rouen qui met en évidence :

- une augmentation de l'aldostéronémie et de l'activité rénine plasmatique,
- une urographie intraveineuse normale.

Et l'enfant est adressé à Lyon pour complément d'investigations, ses parents déménageant dans la région lyonnaise.



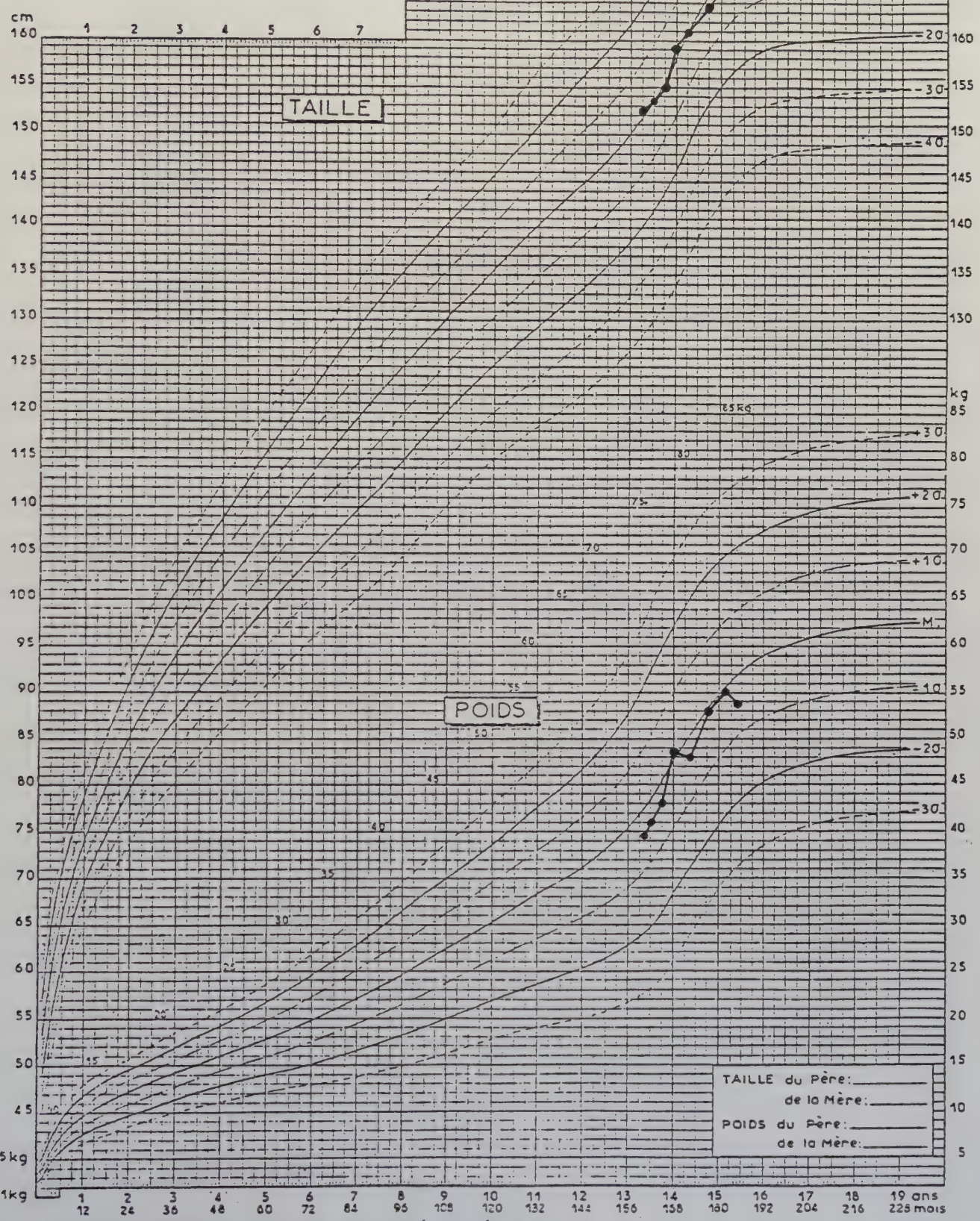
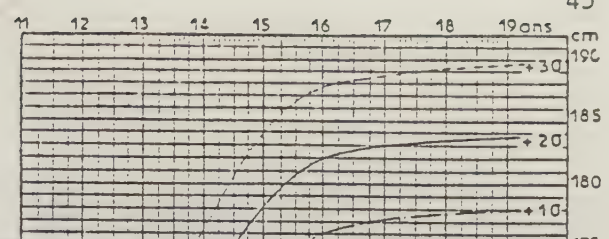


# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: NAV...  
Prénom: Hervé Sexe: ♂  
Date de Naissance: 15 05 60  
N° du Dossier: \_\_\_\_\_

8 9 10



TAILLE du Père: \_\_\_\_\_  
de la Mère: \_\_\_\_\_  
POIDS du Père: \_\_\_\_\_  
de la Mère: \_\_\_\_\_



A l'entrée dans le service, à l'âge de 13 ans 4 mois, l'examen clinique ne révèle aucune anomalie. L'enfant mesure 152,5 cm et pèse 39,5 kg. La puberté est amorcée : P<sub>3</sub> A<sub>2</sub>. Son diabète sucré est équilibré correctement par Novolente mixte<sup>R</sup> + Actrapid<sup>R</sup> lorsque nécessaire.

I. Le bilan biologique met en évidence les principaux éléments du syndrome de Bartter :

1. Hypokaliémie

à 3,2 mEq/l, avec hyperkaliurie à 63,5 mEq/24 heures ; la réserve alcaline est dans les limites de la normale à 24 et 19,5 mEq/l ; la détermination de la masse de potassium total donne une valeur de 122 g pour une valeur théorique attendue de 101 à 103 g.

2. La détermination de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique

sous régime normal donne les résultats suivants :

|                |   |      |
|----------------|---|------|
| ARP<br>ng/l/mn | C | 4602 |
|                | D | 4079 |

|               |   |     |
|---------------|---|-----|
| Aldo<br>pg/ml | C | 456 |
|               | D | 350 |

3. Une épreuve de perfusion d'angiotensine

à débit constant (0,08 µg/kg/mn) ne met pas en évidence d'augmentation significative de la tension artérielle.

4. La ponction biopsie de rein

n'a pas été pratiquée.

II. Bilan hydro-électrolytique :

1. La natrémie

est élevée : 150 et 155 mEq/l ; la natriurie à 144 mEq/24 heures.

Une épreuve de régime sans sel a été effectuée : le ionogramme sanguin, après huit jours de régime pauvre en sodium, est le suivant :

| Ht | Na  | Cl | K   | RA | urée | prot. | pH   |
|----|-----|----|-----|----|------|-------|------|
| 48 | 138 | 93 | 2,7 | 33 | 0,34 | 76    | 7,38 |





La diurèse de 24 heures est de 1540 cc et contient :

4 mEq/l de sodium (6 mEq/24 heures)  
et 71 mEq/l de potassium (107 mEq/24 heures).

L'activité rénine plasmatique, à cette occasion, est constatée à 1344 ng/l/mn.

2. L'hématocrite

est à 43 et 48 %, les protéines sanguines entre 66 et 73 g/l.

3. La chlorémie

93 - 97 mEq/l.

4. Le bilan phospho-calcique sanguin est normal :

- calcémie de 95 à 105 mg/l,
- phosphorémie de 43 à 53 mg/l,
- phosphatases alcalines un peu élevées à 94 et 89 UI/l.

5. Magnésémie

à 17,5 et 18 mg/l.

III. Au point de vue fonctionnel rénal, on note :

1. Un taux d'urée

toujours inférieur à 0,40 g/l avec créatininémie à 8 mg/l.

2. La présence d'une glycosurie importante et variable.

3. Une chromatographie des acides aminés

montre "un chromatogramme normal bien qu'il y ait une élévation de l'histidine".

4. Trois immunoélectrophorèses des protéines urinaires

ont été pratiquées avec le même résultat : "tracé de protéinurie normal, mais très riche en chaînes légères".

IV. Une première épreuve de perfusion d'angiotensine a été pratiquée dans les conditions basales : les résultats en sont rassemblés dans le tableau suivant :



|                                                | $T_{-60}$ | $T_{-30}$ | $T_0$  | $T_{30}$ | $T_{60}$    | $T_{90}$      | $T_{120}$     | $T_{150}$     | $T_{180}$   |
|------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|----------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Débit<br>AII<br>$\mu\text{g/kg/mn}$            |           |           | ↓      | 0,08     | 0,08        | 0,08          | 0,08          | 0,08          | 0,08 ↓      |
| TA                                             | 10/6      | 11/6      | 10/6   | 11/7     | 11,5<br>/ 8 | 12,5<br>/ 8,5 | 10,5<br>/ 6,5 | 11,5<br>/ 7,5 | 10,5<br>/ 7 |
| Na<br>mEq/l                                    | 138       |           | 138    | 137      | 139         | 138           | 138           | 138           | 137         |
| K<br>mEq/l                                     | 2,5       |           | 2,5    | 2,7      | 2,8         | 2,7           | 2,7           | 2,7           | 2,8         |
| ARP<br>ng/l/mn                                 | 2223      |           | 4927   | 2050     | 182         | 186           | 186           | 121           | 179         |
| Aldo.<br>pg/ml                                 | 853       |           | 400    | 881      |             | 675           | 662           |               |             |
| ACTH<br>pg/ml                                  | 100       |           | 89     | 79       | 382         | 435           | 114           | 86            | 78          |
| Corti.<br>plasm.<br>$\mu\text{g}/100\text{ml}$ | 27,5      |           | 23,3   | 25,9     | 25          | 38,5          | 35,1          | 31            | 45,4        |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                    |           | 40,67     | 213,34 | 195      | 46          | 56            | 48            | 85,5          | 11,67       |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                     |           | 64        | 229,34 | 169      | 120         | 117           | 108           | 144           | 150         |

Une deuxième épreuve à l'angiotensine a été pratiquée, alors que Hervé était sous régime sans sel depuis huit jours : les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :





|                                                | $T_{-60}$   | $T_{-30}$   | $T_0$       | $T_{30}$    | $T_{60}$     | $T_{90}$ | $T_{120}$   | $T_{150}$   | $T_{180}$  |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|----------|-------------|-------------|------------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$           |             |             | ↓           | 0,08        | 0,08         | 0,08     | 0,08        | 0,08        | 0,08 ↓     |
| TA                                             | 8,5<br>/5,5 | 8,5<br>/5,5 | 9,5<br>/5,5 | 11,5<br>/ 7 | 11,5<br>/7,5 | 11/8     | 10,5<br>/ 7 | 10,5<br>/ 7 | 10<br>/6,5 |
| Na<br>mEq/l                                    | 132         |             | 130         | 130         | 130          | 130      | 130         | 131         | 131        |
| K<br>mEq/l                                     | 2,1         |             | 2,2         | 2,2         | 2,2          | 2,2      | 2,3         | 2,4         | 2,4        |
| ARP<br>ng/l/mn                                 | 1906        |             | 1934        | 719         | 646          | 465      | 370         | 433         | 363        |
| Aldo.<br>pg/ml                                 |             |             | 288         |             | 833          |          |             |             |            |
| ACTH<br>pg/ml                                  | 58          |             | 78          | 53          | 78           | 132      | 75          | 78          | 160        |
| corti-<br>coïdes<br>$\mu\text{g}/100\text{ml}$ | 25,2        |             | 15,4        | 9           | 15,9         | 16,3     | 18,8        | 13,9        | 14,5       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                    |             | 0,5         | 1           | 2,5         | 2            | 2        | 1,5         | 1,5         | 1,5        |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                     |             | 44          | 58          | 97,5        | 49,5         | 52       | 36,5        | 33          | 41         |

Hervé a enfin été soumis à une épreuve de perfusion de saralasin (sar 1 - ala 8 - angiotensine II : antagoniste spécifique de l'angiotensine). La perfusion a été maintenue pendant cinq heures, à un débit croissant de saralasin. Les résultats de cette épreuve sont rassemblés dans le tableau suivant :



|                                              | $T_{-90}$ | $T_0$        | $T_{60}$ | $T_{130}$    | $T_{195}$   | $T_{260}$ | $T_{330}$  | $T_{380}$ |
|----------------------------------------------|-----------|--------------|----------|--------------|-------------|-----------|------------|-----------|
| Débit sa-<br>ralasine<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |           | ↓            | 1        | 10           | 20          | 20        | 100 ↓      |           |
| TA                                           | 10/7      | 10,5<br>/7,5 | 9/7      | 9,25<br>/6,8 | 9,5<br>/7,5 | 9<br>/6,5 | 9,5<br>/ 7 |           |
| Na<br>$\text{mEq/l}$                         |           | 135          | 135      | 135          |             | 132       | 132        | 130       |
| K<br>$\text{mEq/l}$                          |           | 2,9          | 3,2      | 3            |             | 2,9       | 3,2        | 3,2       |
| Créat.<br>$\text{mg/l}$                      | 9         | 8            | 8,5      | 8            |             | 9         | 9          | 9,5       |
| ARP<br>$\text{ng/l/mn}$                      | 128       | 179          | 525      | 1093         |             | 1308      | 1268       | 941       |
| Aldo.<br>$\text{pg/ml}$                      | 69        | 63           | 34       | 37           |             | 32        | 35         | 52        |
| Corti-<br>coïdes<br>$\mu\text{g/100ml}$      | 15        | 12           | 10       | 11           |             | 6         | 2          | 3         |
| ACTH<br>$\text{pg/ml}$                       | 110       | 121          | 107      | 86           |             | 100       | 86         | 125       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                  |           | 197,4        | 166      | 212,3        | 200,5       | 209,2     | 225        | 187       |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$                   |           | 61,8         | 48       | 40           | 25,4        | 26,2      | 25,2       | 19        |
| Créat.<br>$\text{mg/mn}$                     |           | 1,12         | 0,95     | 1,02         | 0,89        | 0,94      | 0,97       | 0,84      |
| Na/créat.                                    |           | 176,2        | 174,7    | 208,1        | 225,3       | 222,5     | 232        | 222,6     |
| K/créat.                                     |           | 55,2         | 50,5     | 39,2         | 28,5        | 27,9      | 26         | 22,6      |



V. Le bilan endocrinien chez cet enfant qui ne présentait pas de retard de croissance, s'est limité à :

1. Deux dosages de l'ACTH plasmatique :

- . le 10. 9.73 : 124 pg/ml
- . le 6.11.73 : 153 pg/ml à 7 heures le matin  
110 pg/ml à 10 heures le matin.

2. Deux dosages des corticoïdes plasmatiques :

- . le 10. 9.73 : 12 µg/100 ml
- . le 6.11.73 : 12 µg/100 ml à 7 heures  
8 µg/100 ml à 10 heures.

Le 10.9.1973, dans les urines, on trouve :

- . 17 cétostéroïdes : 5,90 mg/24 heures
- . corticoïdes cétogéniques en C17 : 0,41 mg/24 heures
- . cortisol libre urinaire : 60 µg/24 heures.

3. Enfin, un dosage de testostérone plasmatique a été pratiqué le 14.11.74, à l'âge de 14 ans et 6 mois : 451 ng/100 ml.

A la fin de la période de bilan, à l'âge de 13 ans 6 mois, Hervé a été mis à un traitement, indépendamment du traitement du diabète dont nous ne nous occuperons pas, comprenant 10 à 12 comprimés de Potassion<sup>R</sup>. Au bout de 8 à 15 jours de prise médicamenteuse, Hervé présenta des douleurs gastriques et, un mois plus tard, le 15.12.1973, le traitement est complété par l'association de 3 comprimés de Teriam<sup>R</sup> et 6 comprimés de Gelusil<sup>R</sup> par jour. L'enfant ne présentera désormais plus aucun trouble iatrogène.

A partir du 15.2.1974, 6 g de NaCl sont ajoutés à ce traitement (en même temps le traitement du diabète sucré est modifié et Hervé passe à 2 injections de Rapitard Novo par jour).

Du 17.6.1974 au 2.7.1974, tout traitement est arrêté pour bilan complémentaire, puis repris sans modification (il semble cependant que le Teriam<sup>R</sup> soit pris de façon assez irrégulière).

Enfin, l'apport sodé est interrompu pendant quelques temps en février-mars 1975.

Cliniquement, il semble que l'apport potassique ait entraîné une certaine diminution de la fatigabilité et de l'asthénie présentées par Hervé.

On a tenté, par ailleurs, de chiffrer un éventuel effet sur l'équilibration du diabète en comparant les doses d'insuline reçues avant et après traitement par le potassium :

- avant traitement : sur 211 jours : 11.638 unités, soit approximativement 55 u/j de Novolente<sup>R</sup>,
- sous apport potassique : sur 211 jours : 10.334 unités, soit approximativement 49 u/j de Novolente<sup>R</sup> puis de Rapitard<sup>R</sup>.





Notons que l'enfant avait fait une prise de poids importante entre ces deux périodes.

Enfin, la croissance est rapportée sur la courbe p. . Celle-ci n'objective pas de "rebond" notable et suit grossièrement la courbe moyenne.

Les différents examens pratiqués lors des diverses périodes thérapeutiques sont résumés dans le tableau suivant :

| Traitement<br>en cours                      | Hem <sup>t</sup> | Na<br>mEq/l       | Cl<br>mEq/l       | K<br>mEq/l      | RA<br>mEq/l          | pH                   | ARP<br>C D<br>ng/l/mm | Aldo.<br>C D<br>pg/ml |
|---------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| KCl<br>(29.11.73)                           |                  | 127               | 92                | 2,7             |                      |                      |                       |                       |
| KCl + T<br>(15.2.74)                        | 45               | 142               | 106               | 3,2             | 17,4                 | 7,40                 |                       |                       |
| KCl+T+Na<br>(17.4.74<br>29.4.74<br>27.5.74) | 49               | 134<br>135<br>135 | 101<br>102<br>105 | 2,8<br>3<br>3,7 | 20,5<br>27,2<br>19,7 | 7,44<br>7,43<br>7,43 |                       | 20 20                 |
| Sans trait.<br>1.7.74                       | 46               | 147               | 97                | 2,8             | 28                   | 7,38                 |                       |                       |
| KCl + T<br>24.3.75                          | 48               | 138               | 94                | 3,2             | 29,5                 | 7,37                 | 200 380               | 230                   |
| KCl+T+Na<br>4.6.75                          | 46               | 149               | 100               | 3,4             | 30                   | 7,46                 |                       |                       |
| KCl + Na<br>2.9.75<br>31.12.76              |                  |                   |                   |                 |                      |                      | 169                   | 208<br>106            |

Enfin, deux déterminations de la masse potassique corporelle totale ont été effectuées :

- l'une sous le triple traitement : KCl + T + NaCl  
valeur expérimentale : 115 g pour une valeur théorique attendue de 102 - 103 g
- l'autre sous simple apport potassique :  
123 g pour une valeur théorique attendue de 112-113 g.



- Cas n° 5 : Jocelyne SOL..., J 15945

-----

Jocelyne est née le 13 mai 1969, après 32 semaines de gestation. La grossesse avait été marquée par une menace de fausse-couche au troisième mois et par la survenue d'une grippe en fin de grossesse.

Elle est issue d'un mariage non consanguin ; ses parents ne sont porteurs d'aucune maladie. Elle est la deuxième d'une fratrie de deux, sa soeur aînée Laurence est en bonne santé. Sa mère a présenté trois fausses couches avant la naissance de Laurence.

A sa naissance, l'enfant se présentait par le siège et pesait 1.700 g. Elle est hospitalisée dans le service de néo-natologie de l'hôpital Debrousse : prématurée non dysmature, elle présente une détresse respiratoire minime, rapidement résolutive et un ictère assez prolongé.

Les premiers mois de la vie se déroulent sans faits médicaux notables et c'est à partir de décembre 1969, à l'âge de 7 mois, qu'apparaissent les premiers vomissements.

En novembre 1970, la découverte d'une albuminurie fait pratiquer un bilan urinaire à l'hôpital Sainte Eugénie : celui-ci est négatif (bilan biologique, urographie intra-veineuse, cystographie).

La marche est acquise à l'âge de 18 mois.

En mars 1972, à l'âge de 2 ans 10 mois, l'enfant est montrée en consultation pour bilan d'un retard staturo-pondéral : elle mesure 82,5 cm (-3 DS) et pèse 9,300 kg (-3 DS). On élimine en premier lieu un syndrome de Turner chez cette enfant qui présente de discrètes dysmorphies : épicanthus, écartement mamelonnaire, taches achromiques : la chromatine sexuelle est positive.

Par ailleurs, elle présente toujours :

- une albuminurie,
- des épisodes de vomissements et un comportement anorexique à peu près permanent.

Plus tard, ses parents nous apprendront qu'elle avait déjà à cet âge une "folie de sel".

En juillet 1972, Jocelyne est hospitalisée pour anorexie et fatigabilité, vomissements, et un épisode convulsif. Le bilan biologique mettra alors en évidence une hypoglycémie avec cétose qui sera longuement explorée (tests au glucagon et charges en alanine qui se révéleront normaux, et d'autres épreuves rapportées plus loin).

Depuis cette date, Jocelyne a été hospitalisée 18 fois dans le service : le plus souvent, c'est au nom de ces mêmes symptômes (anorexie, vomissements), souvent associés à des gastralgies, que Jocelyne est amenée à l'hôpital par ses parents. Plusieurs transits oeso-gastriques ont d'ailleurs été pratiqués toujours négativement.

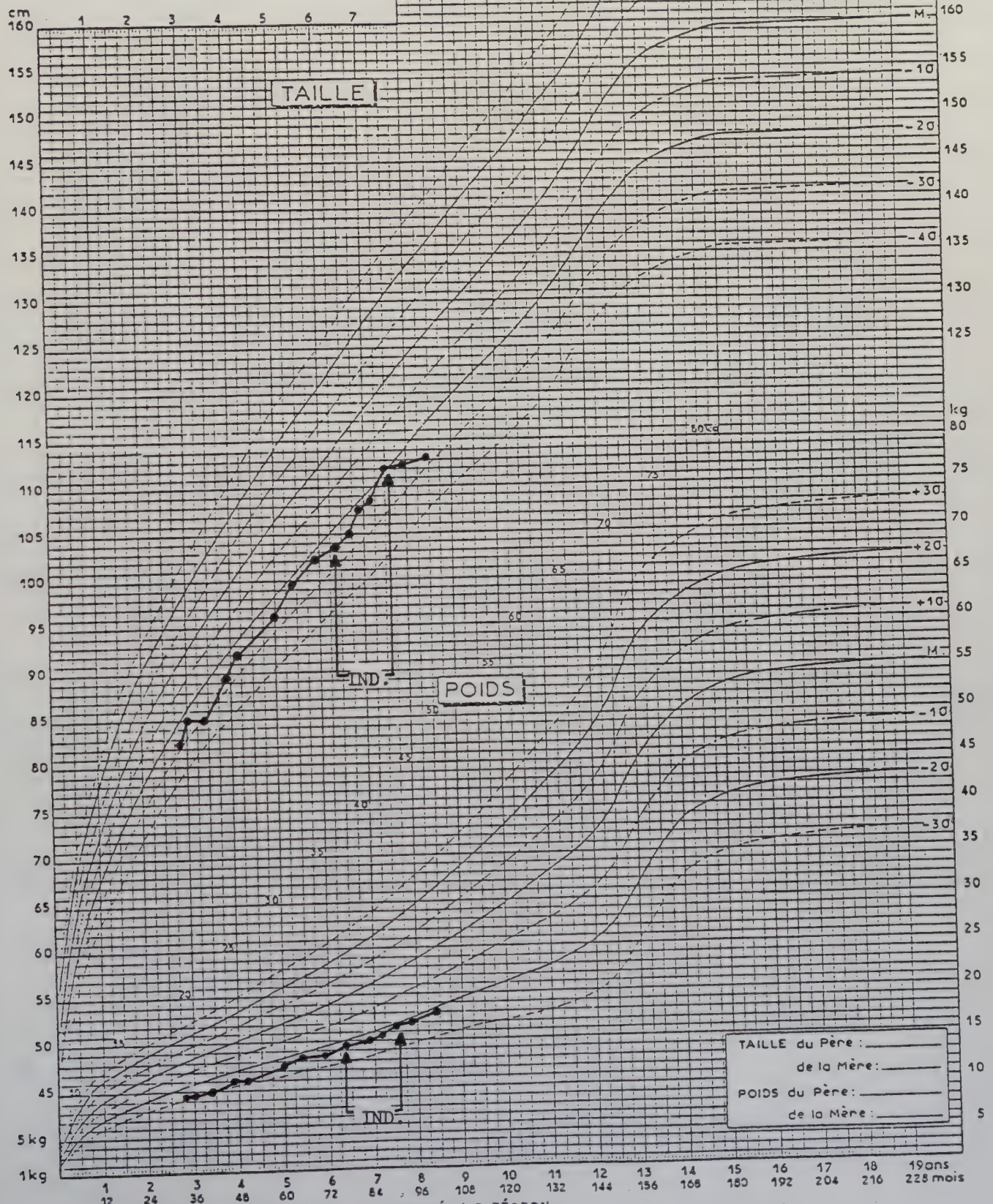




# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: SOL...  
Prénom: Jocelyne Sexe: ♀  
Date de Naissance: 13 05 69  
N° du Dossier: \_\_\_\_\_







Enfin, il est à noter que l'enfant a toujours été énurétique.

En juillet 1972, l'enfant mesurait 85 cm (-2,5 DS) et pesait 9 kg 500 (-3 DS) ; l'âge osseux était de 2 ans 3 mois. En octobre 1972, à l'âge de 3 ans 5 mois, elle mesurait encore 85 cm (-3 DS) et pesait 10 kg (-3 DS). Son âge osseux évalué à 2 ans 9 mois était intermédiaire entre l'âge statural (2 ans 1 mois) et l'âge chronologique. Sa tension artérielle est normale à 8. Aucune autre anomalie notable à l'examen somatique.

I. Le bilan biologique met en évidence :

1. Une hypokaliémie avec hyperkaliurie :

- kaliémie entre 2,3 et 2,9 mEq/l (moyenne : 2,54 mEq/l),
- kaliurie entre 8,5 et 28 mEq/24 heures (moyenne : 19,6),
- le potassium intraérythrocytaire : 78,8 mEq/l,
- la tendance à l'alcalose est discrète avec une réserve alcaline oscillant entre 22 et 26 mEq/l (moyenne : 24,2 mEq/l),
- un électromyogramme n'objective aucun signe de tétanie (il n'y a pas eu d'épreuve d'hyperpnée),
- les électrocardiogrammes pratiqués ne montrent pas d'anomalies notables.

2. Seul, un dosage d'activité rénine plasmatique

a été réalisé au cours des deux premières hospitalisations :  
916 ng/l/mn.

3. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine

est mise en évidence au cours d'une perfusion d'Hypertensine<sup>R</sup> à débit croissant dont les résultats sont indiqués ci-dessous :

|                             | 5'         | 10'        | 15'        | 20'        | 5'   | 10'  | 15'  | 5'   | 10'  | 15'  | 5'   | 10'          | 15'          |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|--------------|
| débit<br>angiot.<br>µg/l/mn | 0,08       |            |            |            | 0,16 |      |      | 0,32 |      |      | 0,64 |              |              |
| TA                          | 9,5<br>/ 6 | 9,5<br>/ 6 | 8,5<br>/ 6 | 8 /<br>5,5 | 9/6  | 13/9 | 12/9 | 11/8 | 12/9 | 12/9 | 9/6  | 15,5<br>/ 12 | 14,5<br>/ 11 |

4. La ponction biopsie rénale

n'a pas été pratiquée.

II. Par ailleurs, le bilan met en évidence :

1. Une natrémie normale (137 à 140 mEq/l) avec natriurèse entre 6 et 40 mEq/24 heures.



Par deux fois, Jocelyne a été soumise à un régime sans sel : on ne constate aucune fuite urinaire de sodium :

|                  | <i>Tém.</i> | <i>J 1</i>    | <i>J 2</i> | <i>J 3</i> | <i>J 4</i> | <i>J 5</i> |
|------------------|-------------|---------------|------------|------------|------------|------------|
| Na<br>mEq/l      |             | 135           | 136        |            | 140        | 135        |
| K<br>mEq/l       |             | 8,4<br>(S.H.) | 3          |            | 2,2        | 3          |
| ARP<br>ng/l/mn   |             | 916           |            |            | 2397       |            |
| Na ur.<br>mEq/j  | 50          | 19            | 1,5        | 9          |            |            |
| K ur.<br>mEq/j   | 25          | 26            | 21,9       | 34,5       |            |            |
| Aldo ur.<br>µg/j |             | 2             |            |            |            | 4          |

S.H. = sérum hémolysé.

|                                            | <i>Tém.</i> | <i>J 1</i> | <i>J 2</i> | <i>J 3</i> | <i>J 4</i> | <i>J 5</i> | <i>J 6</i> | <i>J 7</i> | <i>J 8</i> |
|--------------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Na<br>mEq/l                                |             | 138        |            | 136        | 138        |            | 130        | 131        | 133        |
| K<br>mEq/l                                 |             | 2,3        |            | 2,9        | 3          |            | 2,3        | 2,1        | 1,9        |
| ARP<br>ng/l/mn                             |             | 482,5      |            |            |            |            |            |            | 953,5      |
| Na ur.<br>mEq/j                            | 59          |            | 2,5        | 6,9        | 30,3       | 14,8       | 2,5        |            |            |
| K ur.<br>mEq/j                             | 23          |            | 13,6       | 37,3       | 47,9       | 28,9       | 15,4       |            |            |
| Taux se-<br>crétion<br>d'aldo.<br>µg/24 h. |             | 118        |            |            |            |            |            | 17,8       |            |





## 2. Une chlorémie normale

## 3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire est normal :

- calcémie : 93 à 96 mg/l,
- phosphorémie : 33 à 50 mg/l,
- calciurie : 0,1 à 0,5 mg/kg/j,
- phosphaturie : 22 à 36 mg/kg/j.
- le taux de parathormone est non détectable, inférieur à 10  $\mu$ lEq/ml.

## 4. Le magnésium

est constaté à 20 mg/l. Par la suite, il sera le plus souvent inférieur à ce chiffre, oscillant entre 14 et 18 mg/l (moyenne : 16 mg/l).

- la magnésurie est toujours inférieure à 2,5 mg/kg/j,
- le magnésium intraérythrocytaire est à 58 mg/l,
- une épreuve de charge en magnésium a été effectuée le 9.11.1973 :

|            | $T_0$ | $T_{45}$ | $T_{90}$ |
|------------|-------|----------|----------|
| Mg<br>mg/l | 11,6  | 16,7     | 30,7     |

diurèse des 24 heures : 220 cc : 38 mg/l de Mg, soit approximativement 14 % de la quantité injectée, mais il est bien peu probable que cette diurèse soit complète.

## III. La recherche d'éventuelles perturbations des fonctions rénales nous a permis de constater :

1. Un taux d'urée normal (toujours inférieur à 0,45),  
une créatininémie normale (4 à 6 mg/l),

2. L'absence de glycosurie,

## 3. Deux chromatographies des acides aminés

ont été considérées comme normales. Une troisième, pratiquée en 1977 (4 ans après le premier bilan) objective une "légère hyperaminoacidurie globale".

## 4. Plusieurs immunoélectrophorèses des protéines urinaires

(7 en 5 ans) ont toutes eu la même conclusion : "trouble net de la perméabilité glomérulaire de type moyennement sélectif, avec présence de quantité relativement importante de chaînes légères et d'immunoglobulines traduisant peut être une petite réaction tubulaire associée".



### 5. Une épreuve de concentration urinaire

objective, après onze heures de restriction de boissons, une augmentation de la densité urinaire à 1025 correspondant à une osmolarité maximale de 1500 mOsm/l.

## IV. Le bilan endocrinien a comporté :

### 1. Deux tests au glucagon et deux épreuves de charge en alanine

(le bilan lors de la première hospitalisation de Jocelyne avait mis en évidence une hypoglycémie avec cétose). Nous ne détaillerons pas les résultats de ces épreuves, d'ailleurs normaux.

### 2. Des dosages de l'acide vanylmandelique et de l'acide homovanilique urinaires :

|            | VMA<br>mg/24 h | HVA<br>mg/24 h |
|------------|----------------|----------------|
| 23.10.1972 | 1,2            | 6,9            |
| 24.10.1972 | 1,8            | 2,2            |
| 15.11.1972 | 3,5            | 6,6            |
| 3.12.1976  | 3,5            | 0              |

### 3. Un test à la métopirone

dont les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

|                  | 17OHCS<br>mg/j | 17CS<br>mg/j | KGS<br>mg/j |
|------------------|----------------|--------------|-------------|
| Avant SU         | 2,20           | 0,50         | 3,66        |
| Sous SU          | 2,20           | 0,63         | 4,97        |
| 1er j. après SU  | 4,62           | 0,80         | 8,72        |
| 2ème j. après SU | 2,80           | 1,79         | 6,85        |

V. Enfin, le bilan a été complété par l'étude, chez les parents et la soeur de Jocelyne, des protéines sanguines et urinaires : tous les tracés électrophorétiques obtenus sont normaux.





A partir du mois de mars 1973, Jocelyne est traitée par un apport oral supplémentaire de potassium sous forme de chlorure (en sirop 2,3 puis 4 cuillères à café par jour) ; puis du 16 novembre 1973 jusqu'au 30 mars 1975 est adjoint à cette thérapeutique du Magnéspasmyl<sup>R</sup> (9 cuillères à café par jour), le potassium étant administré sous forme de gluconate, devant l'importance des gastralgies présentées par Jocelyne.

Cliniquement, la tolérance médicamenteuse est correcte : Jocelyne se plaint fréquemment d'anorexie, de douleurs épigastriques, mais ces douleurs existaient avant l'institution de toute thérapeutique. Elles sont partiellement calmées par le passage au potassium sous forme de gluconate et l'adjonction de pansements gastriques.

La croissance suit assez régulièrement un canal situé entre -3 et -2 DS ; la vitesse de croissance pendant cette période (sur une durée de 2 ans) est de 0,52 cm/mois.

L'évolution de l'âge osseux est rapportée dans le tableau suivant :

| <i>Age chronologique</i> | <i>Age statural</i> | <i>Age osseux</i> |
|--------------------------|---------------------|-------------------|
| 3 ans 5 mois             | 2 ans 1 mois        | 2 ans 9 mois      |
| 5 ans 1 mois             | 3 ans 3 mois        | 5 ans 8 mois      |
| 5 ans 11 mois            | 4 ans 4 mois        | 6 ans 2 mois      |

Biologiquement, on constate :

1. Une kaliémie

oscillant entre 2 et 3,3 mEq/l (moyenne : 2,78 mEq/l), kaliurieuse entre 25 et 30 mEq/24 heures (moyenne 28,1) ; la réserve alcaline oscille entre 22 et 32 mEq/l (moyenne 26,4).

2. L'activité rénine plasmatique

a été mesurée une fois et constatée à 216 ng/l/mn.

3. Une épreuve de charge en potassium

a été réalisée après interruption de 24 heures de l'apport potassique thérapeutique : les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :



|                  | Période témoin  |                 |                  |                  | Perfusion      |                 |                 |                  |                  |
|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                  | T <sub>2H</sub> | T <sub>5H</sub> | T <sub>11H</sub> | T <sub>23H</sub> | T <sub>0</sub> | T <sub>2H</sub> | T <sub>5H</sub> | T <sub>11H</sub> | T <sub>23H</sub> |
| Na<br>mEq/l      | 134             |                 |                  |                  | 137            | 138             | 139             | 136              | 137              |
| K<br>mEq/l       | 2,8             |                 |                  |                  | 2,4            | 5,3             | 6,4             | 2,5              | 2,8              |
| Créat.<br>g/l    |                 |                 |                  |                  | 4              | 4               | 5               | 6                | 4,5              |
| ARP<br>ng/l/mn   | 213,5           |                 |                  |                  |                |                 | 961             |                  |                  |
| Aldo<br>pg/ml    | 54              |                 |                  |                  |                |                 | 800             |                  |                  |
| Na ur.<br>μEq/mn | 7,5             | 40,8            | 35,6             | 57,6             |                | 37,1            | 54,3            | 2,2              | 57,8             |
| K ur.<br>μEq/mn  | 59,5            | 54              | 30,3             | 19,4             |                | 36              | 125,4           | 31,1             | 31,9             |

4. Une épreuve à l'angiotensine à débit croissant :

|                                     | T <sub>-30</sub> | T <sub>0</sub> | T <sub>15</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>45</sub> |
|-------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Débit angioten-<br>sine    μg/kg/mn |                  | ↓              | 0,08            | 0,16            | 0,32            |
| TA                                  | 10/7             | 9,5/6          | 11/6            | 12/9            | 15/11           |
| ACTH   pg/ml                        |                  | 133            | 93              | 71              | 71              |
| Na ur μEq/mn                        |                  | 37,6           | 5,7             |                 | 7,1             |
| K ur μEq/mn                         |                  | 50,2           | 11,4            |                 | 23,6            |



5. Deux dosages des flux érythrocytaires de Na et K ont été réalisés :

- . le premier sous le double traitement par KCl + Mg (19.6.1974)

|           | <i>Milieu normal</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ edecrine</i> |
|-----------|----------------------|-------------------|-------------------|
| potassium | 4,954                | 2,33              | 3,99              |

- . le second après un arrêt de huit jours de cette thérapeutique (22.10.74)

|                 | <i>Milieu normal</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ edecrine</i> |
|-----------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| sodium (sortie) | 0,413                | 0,291             | 0,256             |

6. Un dosage des prostaglandines urinaires

(Institut Pasteur à Paris), dont les résultats sont les suivants :

PGE : 492 pg/ml  
PGF : 156 pg/ml.

Ce dosage a été pratiqué le même jour qu'une épreuve au TRF ;  
après TRF les résultats sont les suivants : PGE : 539 pg/ml  
PGF : 328 pg/ml.

7. Enfin, le bilan endocrinien a été complété pendant cette période par :

- Une hyperglycémie provoquée :

|               | $T_0$ | $T_{15}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{150}$ | $T_{210}$ | $T_{240}$ |
|---------------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| gly.<br>g/l   | 0,34  | 0,72     | 0,68     | 0,68     | 0,65     | 0,64     | 0,68      | 0,55      | 0,60      |
| ins.<br>μU/ml | 13    | 13       | 14       | 15       | 13       | 16       | 14        | 10        | 10        |
| GH<br>ng/ml   | 1     | 1        | 1        | 5        | 9        | 6        | 3,5       | 4,5       | 1,5       |





- Une épreuve à l'arginine insuline :

|                    | $T_{-90}$ | $T_{-60}$ | $T_{-30}$ | $T_0$ | $T_{20}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| gly.<br>g/l        | 0,70      | 0,88      | 1,80      | 4,28  | 1,60     | 0,89     | 0,31     |          | 0,93      |
| ins.<br>$\mu$ U/ml | 14        | 18        | 15        | 37    |          |          |          |          |           |
| GH<br>ng/ml        | 1         | 4         | 9         | 5     | 25       | 25       | 13       | 4,5      | 2         |

- Une épreuve au TRF :

|                   | $T_{-20}$ | $T_{-10}$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ |
|-------------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| TSH<br>$\mu$ U/ml | 5         | 3         | 24       | 31       | 33       | 23       | 27       |

- Un test au LHRH :

|               | $T_{-15}$ | $T_0$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{180}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| FSH<br>mUI/ml | 2,2       | 1,2   | 4        | 12       | 13       | 24       | 21       | 17       | 14,5      | 15        |
| LH<br>mUI/ml  | 4,5       | 5     | 4        | 8        | 6        | 6,5      | 8        | 7        | 5,5       | 4,5       |

- Un deuxième test à la métopirone :

|                | <i>Avant SU</i> | <i>Sous SU</i> | <i>Après SU</i> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 17OHCS<br>mg/j | 1,30            | 2              | 4,14            |

ACTH sous SU : 478 pg/ml



- Une épreuve au synacthène :

|               | <i>Avant<br/>synacth.</i> | <i>1 jour<br/>après</i> | <i>2è jour</i> | <i>3è jour</i> | <i>4è jour</i> |
|---------------|---------------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 17 CS<br>mg/j | 0,32                      | 0,62                    | 3,71           | 3,39           | 3,02           |
| KGS<br>mg/j   | 1,77                      | 12,32                   | 22,58          | 30,33          | 1,34           |

Le 1er avril 1975, à l'âge de 5 ans 11 mois, aux apports potassiques et magnésiens, est associé un traitement par l'amilorid (2 comprimés par jour) qui sera poursuivi pendant six mois.

Cette triple thérapeutique est bien supportée. La croissance en six mois est de 1,5 cm, soit 0,25 cm/mois. La prise de poids a été de 1 kg 200.

Biologiquement, on constate :

1. Une kaliémie

oscillant entre 2,5 et 3,6 mEq/l (en moyenne 2,96 mEq/l) ; la kaliurèse est en moyenne à 45,4 mEq/24 heures (33 à 60 mEq/24h).

2. La natrémie

132 à 140 mEq/l.

3. L'activité rénine plasmatique et l'aldostérone plasmatique

sont dosées trois fois : ARP : 760 ng/l/mn      Aldo : 1200 pg/ml (?)  
612 ng/l/mn      33 pg/ml  
284 ng/l/mn      58 pg/ml

4. Le bilan endocrinien a été complété par :

- Un bilan thyroïdien : PBI : 4,8 µg/100 ml  
iode thyroxinien : 7,4 µg/100 ml  
T3 test : 30 %  
ITL : 6,7

- Une épreuve au TRF :

|              | $T_{-20}$ | $T_{-10}$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| TSH<br>µU/ml | 12        | 11        | 33       | 34       | 36       | 28       | 21       |





A partir du 26 septembre 1975, tout apport électrolytique est supprimé, l'amilorid arrêté, et un traitement par l'indométacine (50 mg/j) est institué. En trois mois, de cette unique thérapeutique, on constate :

1. Cliniquement, une tolérance médicamenteuse correcte avec l'association de pansements gastriques.
2. Une vitesse de croissance de 1,5 cm en trois mois (0,5 cm/mois) avec prise de poids de 500 g.
3. Une kaliémie à 2,4 mEq sur trois ionogrammes.
4. Un dosage de SDHEA a été réalisé un an plus tard (21.11.1977), après une reprise du traitement par l'indométacine pendant dix jours :  
SDHEA : 15 µg/100 ml.
5. Un dosage des prostaglandines urinaires pratiqué le même jour (21.11.1977) :
 

|                   |   |                            |
|-------------------|---|----------------------------|
| PGE               | : | 65,1 ng/24h/m <sup>2</sup> |
| PGF <sub>2α</sub> | : | 102 ng/24h/m <sup>2</sup>  |

A partir du 7 janvier 1976, à l'indométacine est ajouté un apport potassique (4 cuillères à café de sirop de gluconate de potassium) et magnésien (9 comprimés de Magnespasmyl). Ce dernier sera d'ailleurs supprimé au bout de deux mois.

1. La croissance en dix mois de traitement associant indométacine + KCl a été de 7 cm, soit une vitesse de croissance de 0,70 cm/mois. Parallèlement, alors que l'âge statural n'a "vieilli" que de 5 mois, l'âge osseux est passé de 6 ans 11 mois le 10 janvier 1976 à 7 ans 11 mois le 22.11.1976.
2. La kaliémie oscille entre 2,6 et 3,3 mEq/l (moyenne 2,91 mEq/l), la kaliurie oscille entre 31 et 36 mEq/24 heures (moyenne : 32,7 mEq/j), la natrémie oscille entre 136 et 141 mEq/l, la réserve alcaline oscille autour de 28 mEq/l, les électrolytes intra-érythrocytaires ont été dosés :
 

|      |            |
|------|------------|
| Na : | 18,5 mEq/l |
| K :  | 85,4 mEq/l |
| Mg : | 54 mg/l.   |
3. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie sont dosés trois fois :
 

|                       |   |               |   |           |
|-----------------------|---|---------------|---|-----------|
| . en position couchée | : | 61,5 ng/l/mn  | - | pg/ml     |
|                       |   | 26 ng/l/mn    |   | 41 pg/ml  |
|                       |   | 31 ng/l/mn    |   | 31 pg/ml  |
| . en position debout  | : | 280,5 ng/l/mn |   | 335 pg/ml |
4. Une épreuve à l'angiotensine à débit croissant a été réalisée le 25.11.76. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :



|                                      | $T_0$ | $T_{60}$    | $T_{120}$ | $T_{180}$   | $T_{195}$ | $T_{200}$ | $T_{270}$ |
|--------------------------------------|-------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |       | ↓           | 0,08      | 0,08        | 0,16      | ↓         |           |
| TA                                   | 11/6  | 10,5<br>/ 6 | 12/9      | 12,5<br>/ 8 | 17/12     |           |           |
| Na<br>mEq/l                          | 140   | 142         |           | 136         | 140       | 136       |           |
| K<br>mEq/l                           | 2,9   | 3,3         |           | 2,7         | 2,8       | 2,5       |           |
| ARP<br>ng/l/mn                       | 183   | 229         |           | 41          | 70        | 233       |           |
| Aldo.<br>pg/ml                       | 20    | 82          |           | 333         | 640       | 557       |           |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |       | 162         | 31,6      | 16,5        |           |           | 10,1      |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$           |       | 30,7        | 11,2      | 19,5        |           |           | 29,9      |

5. Un dosage des flux érythrocytaires de sodium et de potassium a été pratiqué le 24.11.1976

|    | <i>milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécrine</i> |
|----|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Na | 0,205                      | 0,168             | 0,320             |
| K  | 3,312                      | 2,871             | 3,605             |

6. Une étude de la Na-K-ATPase des fantômes d'érythrocytes montre "une anomalie de sensibilité de cet enzyme à l'ouabaine chez Jocelyne. L'enzyme est stimulé au lieu d'être inhibé par le glycoside. Il semble que la congélation-décongélation lèse l'enzyme".

7. Un bilan thyroïdien et une troisième épreuve au TRF ont été réalisés :

PBI + I minéral : 6,5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$   
 Iode thyroïdien : 6,8  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$   
 T3 test : 40 %  
 ITL : 6,8



|                         | $T_{-10}$ | $T_0$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ |
|-------------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|
| TSH<br>$\mu\text{U/ml}$ | 4,7       | 2,2   | 24,4     | 3,1(?)   | 27       | 22,1     | 18,2     |

Le 10.12.1976, à l'âge de 7 ans 7 mois, toute thérapeutique est arrêtée. Les 20 et 21 décembre, donc sans aucun traitement depuis dix jours, on constate dans le sang et dans les urines :

|    | $K$<br>$\text{mEq/l}$ | ARP<br>$\text{ng/l/mm}$ | Aldo.<br>$\text{pg/ml}$ | $K$<br>$\text{mEq/24h}$ |
|----|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 20 | 2,7                   | 930                     | 127                     | 33                      |
| 21 | 2,2                   | 746                     | 107                     | 34                      |

Flux érythrocytaires le 22.12.1976 :

|    | <i>milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécrine</i> |
|----|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Na | 0,848                      | 0,554             | 0,320             |
| K  | 6,073                      | 3,781             | 4,451             |

"Valeurs nettement supérieures à la normale dans l'ensemble des milieux, avec une diminution normale sous ouabaine et sous édécrine".

Le traitement par l'aspirine est débuté le 22.12.76 à la dose de 10  $\text{cg/kg/jour}$ . Ce traitement est poursuivi jusqu'en fin janvier 1977 : toute thérapeutique est alors interrompue du fait de la survenue d'une hépatite.

La tolérance médicamenteuse est là encore correcte sans être excellente : gastralgies nécessitant des pansements gastriques.

Il semble que Jocelyne n'ait pratiquement pas grandi pendant ces six semaines de traitement par l'aspirine (elle mesure 112 cm un mois avant le début du traitement et 112,5 cm plus d'un mois après son arrêt).





Sous ce traitement :

- 1. La kaliémie oscille entre 2 et 2,9 mEq/l (moyenne 2,45 mEq/l),  
la kaliurie : 24,5 à 33,7 mEq/24 h (moyenne : 28,4),  
la natrémie : 134 à 142 mEq/l,  
la natriurie est effondrée les deux premiers jours du traitement :  
3 et 6 mEq/jour, puis oscille entre 47 et 125 mEq/jour,  
les électrolytes intra-érythrocytaires : Na : 14,7 mEq/l  
K : 80 mEq/l  
Mg : 55 mg/l

2. L'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie :

|                | 22.12.76 | 23.12.76 | 24.12.76 | 27.12.76 | 28.12.76        | 19.1.77 |
|----------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|---------|
| ARP<br>ng/l/mm | 756      | 756      | 467      | 361      | 765<br>(debout) | 630     |
| Aldo.<br>pg/ml | 80       | 128      | 36       | 17       | 104<br>(debout) | 74      |

3. Les flux érythrocytaires après 48 heures d'absorption d'acide acétyl-salicylique :

|    | Milieu<br>standard | + ouabaïne | + édécrine |
|----|--------------------|------------|------------|
| Na | 0,318              | 0,286      | 0,376      |
| K  | 4,183              | 3,703      | 2,560      |

"Diminution de tous les coefficients, ceux-ci devenant dans ce cas précis à la limite inférieure de la normale, l'effet produit est cependant inférieur à celui dû à l'indométacine lors de l'exploration du 24.11.76".

4. Enfin, une dernière épreuve au TRF a été pratiquée :

|                     | T <sub>-20</sub> | T <sub>-10</sub> | T <sub>0</sub> | T <sub>10</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>45</sub> | T <sub>60</sub> | T <sub>120</sub> |
|---------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| TSH<br>μU/ml        | 3,62             | 2,77             |                | 18,9            | 23,8            | 15,5            | 17,6            | 20,7             |
| Prolactine<br>ng/ml | 14               | 12               | 9              |                 | 56              | 42,5            | 41              | 71,5             |



A l'arrêt du traitement par l'aspirine, a succédé une période de neuf mois sans aucun traitement. Cette période a été marquée par la réapparition d'une importante faim de sel et par de fréquents "coups de pompe". Pendant cette période, la croissance est de 1,5 cm, soit une vitesse de croissance de 0,17 cm/mois. Parallèlement, l'âge osseux est de 9 ans  $\pm$  12 mois pour un âge chronologique de 8 ans 6 mois et un âge statural de 6 ans 6 mois.

Les résultats biologiques recueillis sont les suivants :

1. Kaliémie : 2,4 et 2,6 mEq/l,  
natrémie : 136 et 140 mEq/l,
2. Activité rénine plasmatique : 412 ng/l/mn,  
aldostéronémie : 20 pg/ml,
3. Prostaglandines urinaires (28.10.77) : PGE : 296 ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF<sub>2</sub> : 953 ng/24h/m<sup>2</sup>
4. Un bilan thyroïdien : test T3 : 23,7 %  
T4 : 9,2  $\mu$ g/100 ml  
iode thyroxinien : 6  $\mu$ g/100 ml  
ITL : 2,2  
T3 : 1,52 ng/ml

#### 5. Une exploration hypophysaire globale

|                                 | T <sub>-90</sub> | T <sub>-20</sub> | T <sub>-10</sub> | T <sub>0</sub> | T <sub>10</sub> | T <sub>20</sub> | T <sub>30</sub> | T <sub>40</sub> | T <sub>60</sub> | T <sub>90</sub> | T <sub>120</sub> | T <sub>180</sub> |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| gly.<br>g/l                     | 0,87             |                  |                  | 4,96           |                 | 2,34            |                 | 1,06            | 0,54            | 0,76            | 1,04             |                  |
| ins.<br>$\mu$ U/ml              | 12               |                  |                  | 95             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |                  |
| GH<br>ng/ml                     | 2,5              |                  |                  | 4              |                 | 3               |                 | 28              | 21              | 7               | 3                |                  |
| Cort.<br>plas.<br>$\mu$ g/100ml | 9                |                  |                  | 16             |                 | 22              |                 | 37              | 40              | 45              | 41               |                  |
| TSH<br>$\mu$ UI/ml              |                  | 3,3              | 5,6              | 4,4            | 40              | >40             | 40              | 38,8            | 28,9            | 18,6            | 10,6             |                  |
| PRL<br>ng/ml                    |                  | 1,5              | 2                | <1,5           | 48              | 54              | 50              | 45              | 30              | 18              | 11               |                  |
| FSH<br>mUI/ml                   |                  | 3                | 3                | 4,1            | 10,6            | 22,5            | 23,8            | 31,7            | 31,5            | 35,4            | 33,4             | 25,8             |
| LH<br>mUI/ml                    |                  | <1,5             | <1,5             | <1,5           | 10,1            | 15,7            | 14,7            | 14,9            | 12,1            | 10,7            | 9,3              | 5,1              |





En résumé, les principaux résultats lors des différentes périodes thérapeutiques envisagées sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

|                                        | <i>Kaliémie</i><br>(moyen.)<br>mEq/l | <i>Kaliurie</i><br>(moyen.)<br>mEq/l | <i>ARP</i><br>ng/l/mn | <i>Aldo.</i><br>pg/ml | <i>Vitesse</i><br><i>de crois.</i><br>cm/mois | <i>Age</i><br><i>chronol.</i> | <i>Age</i><br><i>statur.</i> | <i>Age</i><br><i>osseux</i> |
|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Avant<br>tout<br>trait.                | 2,54                                 | 19,6                                 | 916                   |                       | 0,36                                          | 2a 10m<br>à<br>3a 6m          | 2a 1m                        | 2a 9m                       |
| KCl<br>+ Mg                            | 2,78                                 | 28,1                                 | 216                   | 54                    | 0,52                                          | 3a 6m<br>à<br>5a 11m          | 4a 4m                        | 6a 2m                       |
| Amil.<br>+KCl+Mg                       | 2,96                                 | 45,4                                 | 760<br>612<br>284     | 1200(?)<br>33<br>58   | 0,25                                          | 5a 11m<br>à<br>6a 4m          |                              |                             |
| Ind.                                   | 2,4                                  |                                      |                       |                       | 0,50                                          | 6a 4m<br>à<br>6a 8m           | 5a 2m                        | 6a 11m                      |
| Ind.<br>+KCl<br>(+Mg)                  | 2,91                                 | 32,7                                 | 26<br>31<br>280(D)    | 41<br>31<br>335(D)    | 0,70                                          | 6a 8m<br>à<br>7a 7m           | 5a 7m                        | 7a 11m                      |
| Fenêtre<br>thérap.<br>fin déc.<br>1976 | 2,45                                 | 33,5                                 | 930<br>746            | 127<br>107            |                                               |                               |                              |                             |
| Aspir.                                 | 2,45                                 | 28,4                                 | 585(m)<br>765(D)      | 65,8(m)<br>104 (D)    |                                               | 7a 7m<br>à<br>7a 9m           |                              |                             |
| Sans<br>trait.                         | 2,5                                  |                                      | 412                   | 20                    | 0,17                                          | 7a 9m<br>à<br>8a 6m           | 6a 6m                        | 9a±12m                      |

D = en position debout

m = chiffre moyen.



- Cas n° 6 : Nathalie CHA..., J 20342

-----

Nathalie est née le 13 avril 1969, après une grossesse et un accouchement normaux. Poids de naissance : 3kg500.

Les parents sont tous deux en bonne santé ; ils mesurent : 1m78 pour le père, 1m65 pour la mère. Ils ne présentent entre eux aucun degré de consanguinité.

La fratrie comporte deux enfants : Nathalie a un frère, de 4 ans son aîné, qui ne présente aucune maladie particulière.

Sa petite enfance se déroule sans problème pathologique notable. L'enfant marche à 18 mois.

A l'âge de 2ans 8mois, Nathalie est hospitalisée pour la première fois à l'hôpital du Creusot pour diarrhée, vomissements et crise convulsive apyrétique. Le bilan clinique et biologique est négatif. L'enfant est mise à un traitement barbiturique, interrompu 18 mois plus tard après un deuxième électroencéphalogramme normal.

A l'âge de 5ans 5mois, deuxième hospitalisation pour les mêmes troubles : vomissements et crise convulsive apyrétique. Une hypokaliémie est alors découverte (1,7 à 2,8 mEq/l). La taille est à -1 DS (105cm) et le poids à -1,5 DS (14kg600). Malgré l'électroencéphalogramme toujours normal, l'enfant est remise à un traitement barbiturique et un apport potassique supplémentaire per os est associé.

A 6ans 6 mois, troisième hospitalisation pour vomissements et diarrhée. Kaliémie à 1,90 mEq/l : l'enfant est alors mutée à Lyon pour plus ample bilan.

On note enfin que depuis toujours Nathalie présente une faim de sel très importante (elle le mangeait à la petite cuillère !), mais pas de fatigabilité musculaire anormale, pas de syndrome polyuro-polydipsique. Elle est en cours préparatoire lorsqu'elle est hospitalisée.

A l'entrée dans le service, l'examen clinique de l'enfant ne découvre aucune anomalie notable. Elle mesure 113cm (-0,5 DS) et pèse 16kg800 (-1 DS). Son âge osseux est évalué à 6ans 1mois pour un âge statural de 6ans 2mois.

Sa tension artérielle est à 10.

I. Le bilan biologique met en évidence les principaux éléments du syndrome de Bartter :

1. Hypokaliémie avec hyperkaliurie :

- kaliémie oscillant entre 2,5 et 3,5 mEq/l (moyenne 2,86 mEq/l) avec kaliurie entre 31 et 43 mEq/24 heures,





# CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

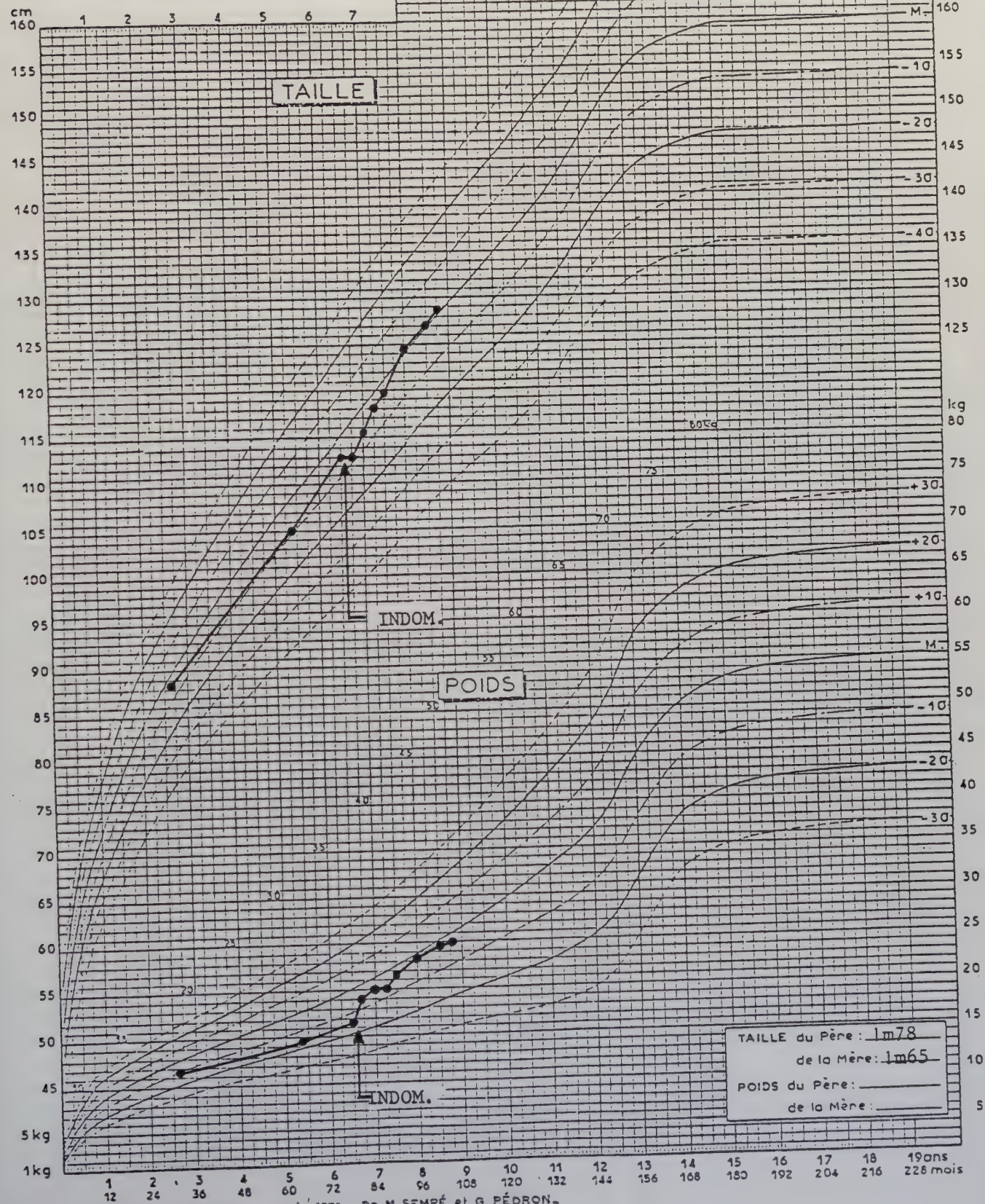
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au  $\frac{1}{2}$  cm ou à 200 g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: CHA...

Prénom: Nathalie Sexe: ♀

Date de Naissance: 13 04 69

N° du Dossier:                     







- un électrocardiogramme : normal,
- un électromyogramme s'est révélé normal, n'objectivant aucun signe de tétanie,
- la réserve alcaline oscille entre 17 et 25 mEq/l (moyenne : 22,2 mEq/l).

## 2. Hyperréninisme avec hyperaldostéronémie :

- activité rénine plasmatique à 304 et 270 ng/l/mn lors de deux dosages,
- aldostérone plasmatique à 120 pg/ml,
- le taux de sécrétion de l'aldostérone est de 111,6 µg/j d'après l'élimination de l'aldostérone marquée,
- aldostéronurie à 4,92 µg/24 h.

## 3. Une épreuve de perfusion d'angiotensine

à débit croissant a été pratiquée qui montre une augmentation significative de la tension artérielle pour un débit d'Hypertensine<sup>R</sup> égal à 0,16 µg/kg/mn.

## 4. La ponction biopsie rénale

n'a pas été pratiquée.

# II. L'étude d'autres éléments du métabolisme hydroélectrolytique objective :

## 1. Une natrémie

de 135 à 143 mEq/l avec natriurie de 46 à 83 mEq/24 h,

- une mesure du sodium corporel total définit une valeur nominale (théoriquement attendue) de 651 mEq et donne une valeur expérimentale de 900 mEq/l,
- un régime sans sel a été institué pendant huit jours : les résultats en sont rassemblés dans le tableau suivant : ils objectivent l'absence de fuite urinaire de ce sel :



|                 | Tém. | J 1  | J 2  | J 3  | J 4 | J 5  | J 6  |
|-----------------|------|------|------|------|-----|------|------|
| Na<br>mEq/l     |      | 134  | 139  | 140  | 138 | 137  | 143  |
| K<br>mEq/l      |      | 2,3  | 2,7  | 3,1  | 3   | 2,6  | 3,3  |
| ARP<br>ng/l/mn  | 304  |      |      |      | 214 |      | 210  |
| Aldo<br>pg/ml   | 120  |      |      |      | 127 | 73   |      |
| Na ur.<br>mEq/j | 17,7 | 8,3  | 17,9 | 3,8  |     | 3,5  | 1,7  |
| K ur.<br>mEq/j  | 49,6 | 54,3 | 48,4 | 56,8 |     | 45,2 | 43,7 |

Taux de sécrétion de l'aldostérone : Tém. : 111,6 µg/jour  
J.6 : 309,5 µg/jou

## 2. La chlorémie

est normale, entre 93 et 98 mEq/l.

## 3. Le bilan phosphocalcique

sanguin et urinaire est normal.

## 4. Le magnésium

sanguin a été constaté par deux fois à 14,9 et 14,4 mg/l. La magnésurie est inférieure à 3 mg/kg/j.

## III. La recherche d'éventuelles perturbations fonctionnelles rénales a montré :

### 1. Un taux d'urée toujours inférieur à 0,35 g/l.

Créatininémie à 5,7 mg/l, avec créatininurie à 336 et 343 mg/24 heures.

### 2. Pas de glucosurie,

Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.

### 3. Electrophorèse et immunoélectrophorèses des protéines sanguines et urinaires normales.





#### 4. Une épreuve de concentration

est normale : en 14 heures de restriction de boissons, la densité urinaire augmente de 1017 à 1028 avec une osmolarité urinaire maximale à 1138 mOsm/l.

#### 5. Une urographie intraveineuse

a été pratiquée (octobre 1975) qui n'objective aucune anomalie tant sur le plan fonctionnel que sur le plan morphologique.

### IV. Chez Nathalie, ont été pratiqués :

#### 1. Une perfusion d'angiotensine

à débit croissant dont les résultats sont rassemblés dans le tableau page 75.

#### 2. Une étude des flux érythrocytaires le 30.10.1975 :

|                     | <i>Milieu standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécrine</i> |
|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Na transport actif  | 0,537                  | 0,320             | 0,365             |
| Na transport passif | 0,164                  | 0,751             | 1,086             |

"Exploration normale avec des chiffres à la limite supérieure de la normale".

Le 18.11.1975, après dix jours de régime sans sel :

|             | <i>Milieu standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécrine</i> |
|-------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| Na (sortie) | 0,436                  | 0,178             | 0,318             |
| K (entrée)  | 2,49                   | 2,24              | 1,31              |

"Abaissement global et homogène des différents paramètres, ce qui, compte tenu du régime désodé, est normal".

#### 3. Un dosage des prostaglandines urinaires (17.11.1977)

PGE : 357 ng/24h/m<sup>2</sup>

PGF<sub>2</sub> : 1130 ng/24h/m<sup>2</sup>



|                                  | $T_0$        | $T_{30}$     | $T_{60}$   | $T_{90}$    | $T_{120}$   | $T_{135}$     | $T_{140}$ |
|----------------------------------|--------------|--------------|------------|-------------|-------------|---------------|-----------|
| Débit AII<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |              |              | ↓          | 0,08        | 0,08        | 0,16          | 0,32 ↓    |
| TA                               | 11,5<br>/7,5 | 11,5<br>/7,5 | 11<br>/6,5 | 11,5<br>/ 7 | 11,5<br>/ 7 | 14,5<br>/10,5 | 15/12     |
| Na<br>mEq/l                      | 138          |              | 137        | 136         | 137         | 136           |           |
| K<br>mEq/l                       | 2,8          |              | 2,7        | 2,2         | 2,4         | 2,5           |           |
| Créat.<br>mg/l                   | 5,7          |              | 5,7        | 6,4         | 5,9         | 6,5           |           |
| ARP<br>ng/l/mn                   | 279          |              | 271        | 275         | 271         | 223           |           |
| Aldo.<br>pg/ml                   | 134          |              | 96         | 126         | 480         | 782           |           |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$      | 153          | 927          | 500        | 19          | 20,6        | 41,8          |           |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$       | 43           | 220          | 144        | 7,9         | 6,7         | 13            |           |
| Créat.<br>mg/mn                  | 0,39         | 2,51         | 1,56       | 0,08        | 0,08        | 0,17          |           |
| Na/<br>créat.                    | 0,39         | 0,37         | 0,32       | 0,25        | 0,26        | 0,25          |           |
| K/<br>créat.                     | 0,08         | 0,09         | 0,09       | 0,10        | 0,08        | 0,08          |           |



V. Le bilan endocrinien a été effectué en deux temps : une partie des épreuves a été faite lors du bilan initial en octobre 1975 ; une partie a été pratiquée deux ans plus tard en novembre 1977 (Nathalie avait 8ans 7mois) après quinze jours d'interruption de tout traitement.

1. Deux bilans thyroïdiens en novembre 1975 et un dernier en novembre 1977 :

| <i>PBI</i><br><i>µg/100 ml</i> | <i>iode</i><br><i>thyroïdien</i><br><i>µg/100 ml</i> | <i>test T3</i><br><i>résine</i><br><i>%</i> | <i>ITL</i> | <i>T4</i><br><i>µg/100 ml</i> | <i>T3</i><br><i>ng/ml</i> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------------|
| 6,5                            | 6,7                                                  | 31                                          | 6,3        | -                             | -                         |
| 6,2                            | 6,7                                                  | 32                                          | 6,5        | -                             | -                         |
| -                              | 6,9                                                  | 25,4                                        | 2,7        | 10,5                          | 1,45                      |

2. Une épreuve au TRF (29.10.75) :

|                            | <i>T<sub>-20</sub></i> | <i>T<sub>-10</sub></i> | <i>T<sub>10</sub></i> | <i>T<sub>20</sub></i> | <i>T<sub>30</sub></i> | <i>T<sub>45</sub></i> | <i>T<sub>60</sub></i> |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>TSH</i><br><i>µU/ml</i> | < 2                    | < 2                    | 21,5                  | 28                    | 21,5                  | 17                    | 11,5                  |
| <i>PRL</i><br><i>ng/ml</i> | 4                      | 6                      | 72                    | 92                    | 76                    | 52                    | 66                    |

3. Des dosages des corticoïdes et de leurs métabolites :

- en novembre 1975

- . 17 OH progestérone plasmatique : 17 ng/100 ml
- . cortisol libre urinaire : 47 µg/24h
- . 3 dosages des corticoïdes urinaires :

|            | <i>17 OHCS</i><br><i>mg/j</i> | <i>17 CS</i><br><i>mg/j</i> | <i>KGS</i><br><i>mg/j</i> | <i>ACTH</i><br><i>pg/ml</i> |
|------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 21.10.1975 | 3,50                          | 1,43                        | 6,55                      | 98                          |
| 25.10.1975 | 4,54                          | 1,63                        | 6,68                      |                             |
| 26.10.1975 | 3,78                          | 1,25                        | 4,66                      |                             |





- en novembre 1977

. un test à la métopirone :

|                        | 17 OHCS<br>mg/j | 17 CS<br>mg/j | KGS<br>mg/j | ACTH<br>pg/ml |
|------------------------|-----------------|---------------|-------------|---------------|
| 15.11.1977             | 3,75            | -             | -           | 36            |
| 17.11.1977<br>avant SU | 6,28            | 3,50          | 8,34        | -             |
| 18.11.1977<br>sous SU  | 14,68           | 5,20          | 23          | 480           |
| 19.11.1977<br>après SU | 17,86           | 8,20          | 31          | -             |

. dosage de SDHEA : 114,3 µg/100 ml.

4. Une explorations hypophysaire pratiquée en novembre 1977 :

|               | $T_{-90}$ | $T_0$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ | $T_{180}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| gly.<br>g/l   |           | 2,46  |          | 0,98     |          | 0,58     | 0,46     | 0,80     | 0,83      |           |
| ins.<br>µU/ml | 15        | 136   |          |          |          |          |          |          |           |           |
| GH<br>ng/ml   | 5,5       | 0,5   |          | 6        |          | 19       | 22       | 7,5      | 2,5       |           |
| FSH<br>mUI/ml | 1,2       | 1,2   | 5,9      | 10,6     | 13,7     | 15,8     | 15,9     | 16       | 13,7      | 10,9      |
| LH<br>UI/ml   | 1,5       | 1,8   | 7        | 9,1      | 8,3      | 7,3      | 6,2      | 5,3      | 3,9       | 3,3       |

A la fin de cette période de bilan, soit à l'âge de 6ans 7mois, Nathalie est mise à un traitement par l'indométacine per os, initialement à la dose de 50 mg/j (soit pratiquement 3 mg/kg), puis à partir du 31.3.76 à 75 mg/j (3,75 mg/kg). La tolérance médicamenteuse est très bonne : Nathalie a présenté quelques douleurs gastriques avec la présentation sous forme de gélules ; un pansement gastrique a été associé (d'ailleurs rarement utilisé) et la forme sirop préférée : aucun trouble à noter depuis. Le traitement n'a pas eu d'effet clinique bien notable, sinon une diminution de



l'avidité pour le sel ; il est cependant à noter que, lors d'une interruption du traitement pour complément de bilan, Nathalie a présenté une perte de poids de 600 g et a ressenti une importante faim de sel. La croissance staturo-pondérale et l'évolution de l'âge osseux sont rapportées dans le tableau ci-dessous et sur la courbe p.

| Age<br>chronologique          | Taille (cm) | Age statural  | Age osseux   |
|-------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| 6 ans 6 mois                  | 113         | 6 ans 2 mois  | 6 ans 1 mois |
| début du traitement - - - - - |             |               |              |
| 7 ans                         | 115,5       | 6 ans 6 mois  | 6 ans 8 mois |
| 7 ans 3 mois                  | 118         | 6 ans 11 mois | 7 ans 3 mois |
| 8 ans                         | 124         | 8 ans 1 mois  | 8 ans 4 mois |
| 8 ans 6 mois                  | 127         | 8 ans 6 mois  | 9 ans 1 mois |

La vitesse de croissance avant tout traitement était de 0,55 cm/mois. A partir de l'institution du traitement, sur une durée de deux ans un mois, elle est de 0,61 cm/mois. Sous traitement, la maturation de l'âge osseux, comme nous avons déjà eu l'occasion de le remarquer, a été plus rapide que la croissance staturale.

Biologiquement, on constate :

- 1. Kaliémie : 3 à 3,9 mEq/l (moyenne : 3,56 mEq/l),  
kaliurie : 18 à 53 mEq/l,  
natrémie : 136 à 145 mEq/l,  
réserve alcaline : 24 à 28 mEq/l,  
chlorémie : 94 à 107 mEq/l.

2.

|                                                                                                                   | 6.7.76 | 7.7.76 | 8.4.77    | 27.10.77   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-----------|------------|
| ARP<br>ng/l/mn <span style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;">/ C<br/>/ D</span> | 135    | 197    | 65<br>108 | 240<br>117 |
| Aldo.<br>pg/ml <span style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;">/ C<br/>/ D</span> | 73     | -      | < 20      | 36<br>64   |





3. Prostaglandines urinaires (28.10.1977) :

PGE : 85,4 ng/24h/m<sup>2</sup>  
 PGF<sub>2</sub> α : 146 ng/24h/m<sup>2</sup>

4. Le bilan endocrinien sous indométacine a été complété par :

- Une épreuve au TRF (5.7.1976)

|              | $T_{-20}$ | $T_{-10}$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ |
|--------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| TSH<br>μU/ml | 2         | 2,5       | 11       | 10,5     | 10       | 7,5      | 6        |

- Un dosage de SDHEA : 74 μg/100 ml



- Cas n° 7 : Christophe COU..., J 21680  
-----

Il est né le 6 janvier 1963 de parents en bonne santé, non consanguins. Son père mesure 1m88, sa mère 1m64. Il a un frère de 1 an son cadet, en bonne santé et de taille normale (1m64 à 13 ans).

A sa naissance, après une grossesse et un accouchement normaux, il pèse 3 kg 980. La petite enfance se déroule sans incidents médicaux notables. L'enfant se tient assis à 6 mois, marche à 10 mois.

A l'âge de 4 ans, il est hospitalisé une première fois à Bayonne pour fièvre et douleurs des membres inférieurs. Les examens pratiqués montrent une forte leucocytose et un diagnostic d'ostéomyélite est évoqué, sans conviction. L'enfant est cependant mis aux antibiotiques.

A l'âge de 5 ans, par deux fois, il sera réhospitalisé à Bayonne pour température et grande faiblesse des membres inférieurs (au point de ne plus pouvoir marcher) qui demeureront sans explication. On constate alors un léger retard staturo-pondéral : à 5 ans 1 mois, l'enfant mesure 101 cm (-1,5 DS) et pèse 15 kg 600 (-1 DS).

La mère signale qu'à chaque hospitalisation, l'enfant avait la langue sèche et des "yeux très cernés".

De 1968 à 1973, l'enfant ne présente plus aucun trouble de ce même type. Par contre, en 1973, il consulte pour énurésie primaire et, en 1976, un bilan radiologique urinaire est effectué devant la persistance de cette énurésie, bilan qui ne découvre aucune anomalie.

En novembre 1976, l'enfant est hospitalisé à l'hôpital Debrousse pour syndrome polyuro-polydipsique avec énurésie persistante et pour retard staturo-pondéral. L'interrogatoire retrouve l'existence de "crampes" fréquentes au niveau des mollets (sa mère doit parfois le porter pour aller à l'école) et une avidité particulière pour le sel ("à pleine poignée").

Par ailleurs, Christophe est en classe de 3ème à 13 ans.

A l'âge de 13 ans 10 mois, lorsqu'il est hospitalisé, Christophe mesure 135,5 cm (-3,5 DS : âge statural de 9 ans 11 mois) et pèse 28 kg (-2,5 DS). Son âge osseux est évalué à 11 ans 10 mois. L'examen clinique ne retrouve alors aucun signe de puberté, ni aucune anomalie notable, mis à part un testicule droit ectopique et non abaissable. La tension artérielle est à 11/7,5.

I. Les principaux éléments du syndrome de Bartter sont mis en évidence :

1. La kaliémie oscille entre 1,4 et 2,1 mEq/l (moyenne : 1,95 mEq/l);
- la kaliurie : 69 à 145 mEq/24 h,





# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

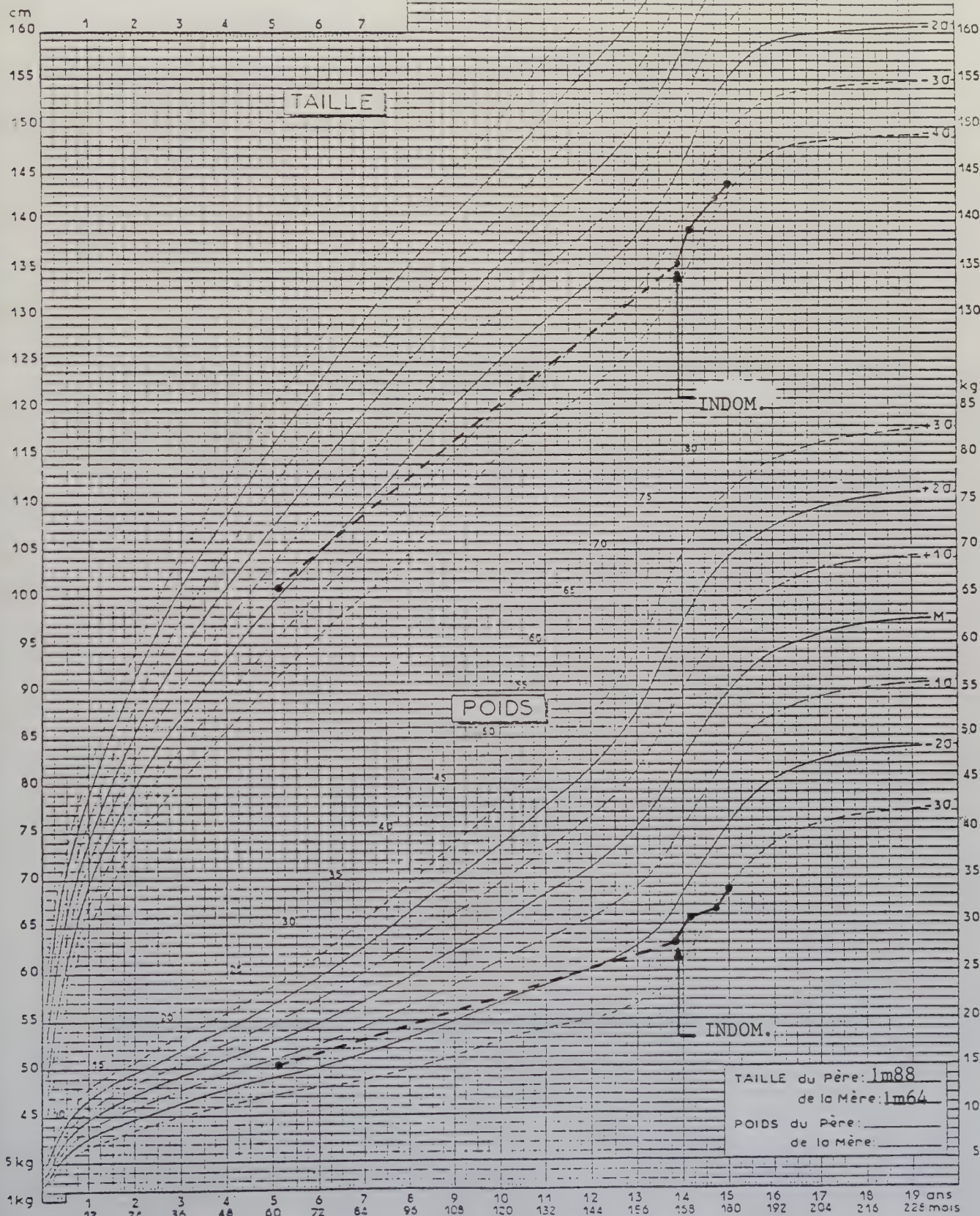
Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au 1/2 cm ou à 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: COU...

Prénom: Christophe Sexe: ♂

Date de Naissance: 06/01/63

N° du Dossier: \_\_\_\_\_







- la détermination de la masse potassique totale montre un déficit de cet ion chez Christophe : 51 g pour une valeur théorique attendue de 58-59 g,
- l'électrocardiogramme et l'électromyogramme sont normaux,
- la réserve alcaline : 22 à 27 mEq/l (moyenne : 24,2).

2. L'axe rénine-angiotensine-aldostérone :

Le 3.11.76, l'activité rénine plasmatique est de 256 ng/l/mn en position couchée, 275 debout, et l'aldostéronémie est à 165 pg/ml.

3. Une perfusion d'angiotensine

au débit de 0,08 µg/kg/mn n'a pas entraîné d'augmentation significative de la tension artérielle.

4. La ponction biopsie de rein

n'a pas été pratiquée.

II. L'étude d'autres éléments du métabolisme hydroélectrolytique a montré :

1. Une natrémie

oscillant entre 136 et 141 mEq/l avec natriurie entre 132 et 170 mEq/24 h. La détermination du sodium corporel montre une importante inflation sodée chez Christophe : valeur nominale : 1146 mEq, valeur expérimentale : 1724 mEq.

Un régime sans sel a été institué pendant cinq jours :

|                    | Tém.       | J 1  | J 2  | J 3  | J 4 | J 5         |
|--------------------|------------|------|------|------|-----|-------------|
| Na<br>mEq/l        | 138        |      | 139  | 140  | 138 | 137         |
| K<br>mEq/l         | 2,1        |      | 1,8  | 1,8  | 1,8 | 1,7         |
| ARP C<br>ng/l/mn D | 256<br>275 |      |      |      |     | 604<br>1133 |
| Aldo. C<br>pg/ml D | 175        |      |      |      |     | 152<br>473  |
| Na ur.<br>mEq/j    | 142,5      | 22,1 | 8,8  | 13,3 | 18  |             |
| K ur.<br>mEq/j     | 72         | 67,2 | 70,6 | 79,7 | 82  |             |
| Aldo ur.<br>µg/j   |            |      |      |      |     | 7,2         |



2. La chlorémie : 96 à 105 mEq/l,
3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire :

- calcémie : 97 à 102 mg/l,
- phosphorémie : 30 à 40 mg/l,
- calciurie : 3,5 à 4,2 mg/kg/j,
- phosphaturie : 37,5 mg/kg/j.

La parathormone est à 130 pg/ml.

4. La magnésémie oscille entre 16 et 18 mg/l,  
la magnésurie se situe entre 1,8 et 3 mg/kg/j.

III. La recherche de perturbations rénales complémentaires permet de constater :

- une diurèse entre 1 et 2 l/jour (+ pertes ? : enfant énurétique),
- un taux d'urée compris entre 0,30 et 0,60 g/l,
- la créatinémie est à 6,5 mg/l,
- il n'y a pas de glycosurie,
- la chromatographie des acides aminés urinaires met en évidence "une légère hyperamino-acidurie globale",
- deux tracés d'immunoélectrophorèse des protéines urinaires mettent en évidence "un tracé de type tubulaire pratiquement pur et complet, avec prédominance des  $\beta_2$  micro-globulines et chaînes légères, malgré le taux relativement faible de la protéinurie".
- enfin, une épreuve de soif a été réalisée : la densité maximale atteinte est de 1023 : l'osmolarité urinaire est passée de 660 à 775 mOsm/l.

IV. Trois épreuves à visée physiopathologique ont été pratiquées :

1. L'épreuve de perfusion d'angiotensine

à débit constant dont les résultats sont rassemblés dans le tableau p. 84.

2. La mesure des flux érythrocytaires

de sodium et de potassium (24.11.1976) :

|    | <i>Milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine (O)</i> | <i>+ édérine (E)</i> |
|----|----------------------------|-----------------------|----------------------|
| Na | 0,202                      | 0,163                 | 0,274                |
| K  | 4,215                      | 3,323                 | 3,872                |





|                                      | $T_0$ | $T_{60}$     | $T_{120}$  | $T_{180}$ | $T_{240}$ | $T_{255}$    | $T_{260}$ |
|--------------------------------------|-------|--------------|------------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| Débit<br>A II<br>$\mu\text{g/kg/mn}$ |       | ↓            | 0,08       | 0,08      | 0,08      | 0,16         | 0,32      |
| TA                                   |       | 11,5<br>/7,5 | 13/<br>8,5 | 12/8      | 12/8      | 13,5<br>/8,5 | 16/11     |
| Na<br>mEq/l                          | 138   | 138          |            |           | 139       |              | 140       |
| K<br>mEq/l                           | 1,6   | 1,5          |            |           | 1,6       |              | 1,9       |
| créat.<br>mg/l                       | 6,5   | 7,4          |            |           | 8,4       |              | 8,8       |
| ARP<br>ng/l/mn                       | 785   | 967          |            |           | 764       |              | 112       |
| Aldo.<br>pg/ml                       | 119   | 130          |            |           | 522       |              | 756       |
| Na ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$          |       | 8,58         | 75,2       | 12,5      | 4,13      | 6,8          |           |
| K ur.<br>$\mu\text{Eq/mn}$           |       | 5,17         | 79,75      | 14,7      | 12,1      | 24           |           |
| créat.<br>mg/mn                      |       |              | 0,23       | 0,01      | 0,01      | 0,024        |           |
| Na/créat.                            |       |              | 0,32       | 0,95      | 0,40      | 0,28         | 0,56      |
| K/créat.                             |       |              | 0,34       | 1,12      | 1,17      | 1            | 1,66      |



"Exploration paranormale en K42. Diminution dans tous les milieux des flux sodés".

Un dosage de la Na.K.ATPase a été pratiqué qui objective une activité enzymatique normale.

V. Le bilan endocrinien, avant l'institution de toute thérapeutique, a comporté :

1. Une épreuve au TRF + Arginine-insuline (5.11.76) :

|                    | $T_{-90}$ | $T_0$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|--------------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| gly.<br>g/l        | 0,83      | 4,65  |          | 2,25     |          | 1,13     | 0,35     | 0,82     | 1,85      |
| ins.<br>$\mu$ U/ml | 7         | 49    |          |          |          |          |          |          |           |
| GH<br>ng/ml        | 1         | 1     |          | 1        |          | 21       | 20       | 7,5      | 10        |
| TSH<br>$\mu$ U/l   | < 2       | < 2   | 5,5      | 9        | 9        | 10       | 8        | 4        |           |

2. Un dosage du cortisol libre urinaire : 21  $\mu$ g/j.

3. Un dosage de testostérone plasmatique : le 25.11.76 : 27 ng/100 ml.

L'enfant recevra par la suite un traitement aux gonadotrophines et le 15.12.76, la testostérone plasmatique est à nouveau dosée : 445 ng/100 ml. Cliniquement, à partir du mois de janvier 1977, les deux testicules seront toujours constatés en place.

VI. La famille de Christophe a été explorée, au point de vue biologique, par ionogramme sanguin, dosage de l'activité rénine plasmatique et aldostéronémie :

|       | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l | RA<br>mEq/l | Cl<br>mEq/l | Ca<br>mg/l | Mg<br>mg/l | Urée<br>g/l | Prot.<br>g/l | ARP<br>ng/l/mn | Aldo<br>pg/ml |
|-------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|--------------|----------------|---------------|
| Mère  | 137         | 3,4        | 25          | 100         | 97         | 19,9       | 0,32        | 81           | 44             | 148           |
|       | 143         | 4,6        | 23          | 104         | 97         | 20         | 0,36        | 69           |                |               |
| Père  | 140         | 4          | 26          | 102         | 96         | 19,3       | 0,37        | 83           | 38             | 106           |
| Frère | 136         | 4,1        | 25          | 103         | 96         | 19,6       | 0,38        | 74           | 32             | 64            |



A l'âge de 13ans 11mois (le 30.11.1976) est institué un traitement par l'indométacine à la dose initiale de 4 cuillères à café par jour. Ce traitement est mal supporté, entraînant des malaises avec faiblesse, tremblements, gêne épigastrique. La posologie en est diminuée à 3 cuillères à café par jour (75 mg, soit approximativement 2,6 mg/kg/jour), le traitement est complété par l'adjonction d'un pansement gastrique et, dans ces conditions, la tolérance en est excellente.

Cliniquement, on constate depuis la mise au traitement :

- . la disparition pratiquement complète des crampes musculaires,
- . la nette diminution de l'avidité pour le sel,
- . la persistance du syndrome polyuro-polydipsique et de l'énurésie,
- . si l'on se fie au seul chiffre de taille que l'on possède pour Christophe avant son hospitalisation dans le service (101 cm à 5ans 1mois), sa vitesse de croissance avant toute thérapeutique était de 0,34 cm/mois. A partir de la mise au traitement par l'indométacine, l'enfant prend 8 cm en 13 mois (0,62 cm/mois). Il faut cependant signaler qu'à l'âge de 14ans 8mois, on constate les premiers signes de puberté.

L'âge osseux reste intermédiaire entre âge chronologique et âge statural :

| <i>Age<br/>chronologique</i> | <i>Age statural</i> | <i>Age osseux</i> |
|------------------------------|---------------------|-------------------|
| 13 ans 10 mois               | 9 ans 11 mois       | 11 ans 10 mois    |
| 14 ans 8 mois                | 11 ans 3 mois       | 13 ans            |
| 14 ans 10 mois               | 11 ans 4 mois       | 13 ans 2 mois     |

Biologiquement, depuis l'institution du traitement, on constate :

1. La kaliémie : 2,4 et 3,3 mEq/l (moyenne 2,78),  
la kaliurie : 64 à 100 mEq/24 h,
2. L'activité rénine plasmatique à deux évaluations : 153 et 190 ng/l/mn,  
l'aldostérone plasmatique, couché : 54 pg/ml,  
debout : 76 pg/ml,
3. La natrémie : 138 à 144 mEq/l,  
la natriurie : 47 à 134 mEq/24h ;  
Une deuxième détermination du sodium corporel total a été effectuée :  
valeur nominale : 1279 mEq,  
valeur expérimentale : 1845 mEq,
4. Les électrolytes intraérythrocytaires : Na : 11 mEq/l  
K : 80 mEq/l  
Mg : 57 mg/l.





5. Une épreuve à l'angiotensine a été pratiquée le 16.2.1977 :

|                         | $T_0$       | $T_{60}$ | $T_{120}$ | $T_{180}$ | $T_{240}$ | $T_{255}$   |
|-------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Débit A. II<br>μg/kg/mn |             | ↓        | 0,08      | 0,08      | 0,08      | 0,16 ↓      |
| TA                      | 10,5<br>/ 6 | 11/6     | 13/9      | 13/9      | 14/9      | 16/<br>11,5 |
| Na<br>mEq/l             | 146         | 143      |           |           | 140       | 139         |
| K<br>mEq/l              | 2,8         | 2,7      |           |           | 2,9       | 2,7         |
| créat.<br>mg/l          | 7,5         | 10,2     |           |           | 7,9       | 8,6         |
| ARP<br>ng/l/mn          | 238         | 182      |           |           | 37        | 106         |
| Aldo.<br>pg/ml          | < 20        | < 20     |           |           | 248       | 399         |
| Dopamine<br>UI          | 15,2        | 15,9     |           |           | 17,7      | 18,2        |
| Na ur.<br>μEq/mn        |             | 181,5    | 11,2      | 24,5      | 4,7       | 4,8         |
| K ur.<br>μEq/mn         |             | 196,5    | 24,2      | 58,3      | 50,05     | 59,4        |
| Créat.<br>mg/mn         |             | 0,6      | 0,11      | 0,36      | 0,18      | 0,36        |
| Na/créat.               |             | 0,30     | 0,10      | 0,07      | 0,03      | 0,01        |
| K/créat.                |             | 0,33     | 0,21      | 0,16      | 0,28      | 0,17        |



6. Une épreuve des flux érythrocytaires pour le sodium et le potassium (16.2.1977) :

|    | <i>Milieu standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécine</i> |
|----|------------------------|-------------------|------------------|
| Na | 0,418                  | 0,249             | 0,519            |
| K  | 4,375                  | 3,311             | 2,449            |

"Flux érythrocytaires normaux dans le milieu standard. Effet de l'ouabaine normal. Par contre, augmentation de la sortie de sodium avec diminution de l'entrée de potassium dans le milieu contenant de l'édécine".

7. Un dosage des prostaglandines urinaires (30.11.1977) :

PGE : 111 ng/24h/m<sup>2</sup>  
 PGF<sub>2</sub> α : 176 ng/24h/m<sup>2</sup>

8. Le bilan endocrinien a été complété par :

- Un bilan thyroïdien le 4.11.1977 :

| <i>Iode total</i><br>μg/100ml | <i>Iode thyroïdien</i><br>μg/100 ml | <i>Test T3</i><br>% | <i>ITL</i> |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------|
| 5,5                           | 5,2                                 | 39                  | 5,1        |

- Une épreuve au TRF le 17.2.1977 :

|                     | <i>T<sub>-20</sub></i> | <i>T<sub>-10</sub></i> | <i>T<sub>0</sub></i> | <i>T<sub>10</sub></i> | <i>T<sub>20</sub></i> | <i>T<sub>30</sub></i> | <i>T<sub>45</sub></i> | <i>T<sub>60</sub></i> |
|---------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| TSH<br>μU/ml        | < 2                    | < 2                    | < 2                  | 3                     | 5                     | 5                     | 2                     | 3                     |
| Prolactine<br>mg/ml | 8                      | 7,5                    | 6,5                  | 32,5                  | 23                    | 22                    | 20                    | 14                    |





- Une épreuve au LHRH le 23.11.1977 :

|               | $T_{-15}$ | $T_0$ | $T_{10}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{45}$ | $T_{60}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|
| FSH<br>mUI/ml | 1,2       | < 1,2 | 1,3      | 1,5      | 2,2      | 2,2      | 2,4      |
| LH<br>mUI/ml  | 2,6       | < 1,5 | 6,4      | 8,7      | 8,1      | 8,8      | 2,6      |

- Un dosage de SDHEA le 4.11.77 : 161  $\mu$ g/100 ml

- Deux dosages de testostérone plasmatique : 36,5 ng/100 ml le 18.3.77  
26 ng/100 ml le 4.11.77.



- Cas n° 8 : Alain TAL..., L 10966

-----

Alain est né le 25 octobre 1959, après une grossesse et un accouchement normaux, au poids de 3050 g.

Ses parents sont en bonne santé et ne sont liés par aucune parenté. Son père mesure 1m83, sa mère 1m62. Il a un frère, de 4 ans son cadet, qui est en bonne santé.

Depuis sa petite enfance, on note :

1. Un retard staturo-pondéral (nous ne possédons malheureusement aucun chiffre) pour lequel l'enfant a été traité, entre autres, par des cures de Durabolin<sup>R</sup>;
2. Un développement psycho-moteur subnormal : station assise à 8 mois, marche à 18 mois ; puis une scolarité difficile : à 14 ans, il est en 5ème de transition. Parallèlement, on note que l'enfant est fréquemment asthénique ;
3. Des épisodes de vomissements, fréquents, spontanément résolutifs, sans facteur déclenchant décelable ;
4. Un syndrome polyuro-polydipsique avec énurésie (l'enfant boirait à l'âge de 13 ans 4 à 6 l par jour). Des tentatives de restriction de boissons ont été très mal supportées par l'enfant.

L'enfant est donc hospitalisé à l'âge de 13 ans 6 mois pour bilan de son retard staturo-pondéral avec syndrome polyuro-polydipsique. Il mesure à cette date 134 cm (-3,5 DS) et pèse 27 kg (-2,5 DS). L'âge osseux est de 9 ans pour un âge statural de 9 ans 10 mois. L'examen clinique ne révèle par ailleurs aucune anomalie. La tension artérielle est normale (12,5/8).

I. Le diagnostic de syndrome de Bartter est porté grâce à la mise en évidence :

1. d'une hypokaliémie entre 2,8 et 4 mEq/l (moyenne : 3,3 mEq/l)
  - la kaliurie oscille entre 23,5 et 41,5 mEq/j (moyenne : 32 mEq/j),
  - un dosage de potassium intra-érythrocytaire a été effectué le 7.5.73 : 82,4 mEq/l,
  - pas de signes électriques de tétanie,
  - il n'y a pas d'alcalose notable (réserve alcaline oscillant entre 20 et 24 mEq/l : 22,3 mEq/l en moyenne).
2. d'un hyperaldostérionisme avec augmentation de l'activité rénine plasmatique :
  - activité rénine plasmatique : 187 ng/l/mn (couché),
  - taux de sécrétion de l'aldostérone (15.5.73) : 151 µg/24 heures.



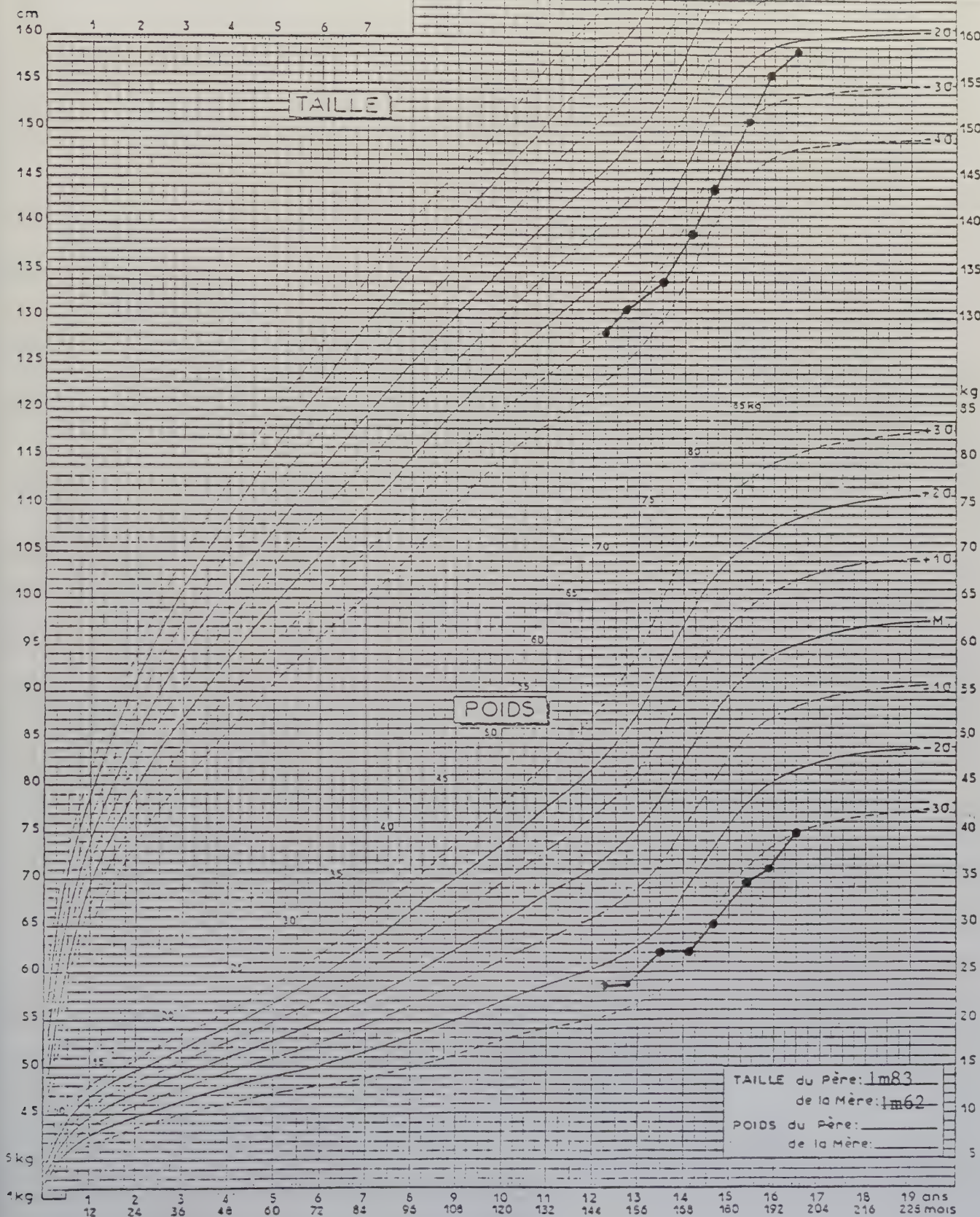


NOM: TAI

Prénom: Alain Sexe: M

Date de Naissance: 25 10 59

N° du Dossier: \_\_\_\_\_







### 3. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine :

Il faut atteindre un débit de 0,32  $\mu\text{g/kg/mn}$  pour obtenir une augmentation significative de la tension.

### 4. Une ponction biopsie de rein a été pratiquée en juin 1973, elle montre :

- une hypertrophie des appareils juxta-glomérulaires,
- quelques glomérules en fibrose totale,
- de très importantes lésions tubulo-interstitielles (vitrée épaissie, revêtement cellulaire tantôt atrophique, tantôt à cellules volumineuses avec pole apical clair, et une fibrose interstitielle intense).

## II. Les autres éléments du métabolisme hydro-électrolytique :

### 1. Le sodium :

- la natrémie oscille entre 133 et 146 mEq/l, natriurie : 28,6 à 87,2 mEq/j,
- un régime sans sel a été institué pendant dix jours : il montre une diminution de la natriurie qui reste cependant supérieure aux apports, avec chute importante de la natrémie :

|                  | Tém.   | J 1 | J 2 | J 3  | J 4 | J 5  | J 6  | J 7  | J 8 | J 9 | J10 |
|------------------|--------|-----|-----|------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|
| Apports Na mEq/j | normal | 5,1 | 6,8 | 2    | 9,8 | 3,5  | 10   | 4    | 8   | 7,2 | 7,2 |
| Na mEq/l         | 146    |     |     | 142  |     | 138  |      | 130  |     |     | 129 |
| K mEq/l          | 3,4    |     |     | 3,3  |     | 4,7  |      | 4,1  |     |     | 3,9 |
| ARP ng/l/mn      | 187    |     |     |      |     |      |      |      |     |     | 594 |
| Na mEq/j         | 87,2   | 38  | 25  | 18,7 | 16  | 16,8 | 14,7 | 18,5 | 12  | 10  | 8   |
| K mEq/j          | 41,5   | 25  | 25  | 34   | 45  | 43,7 | 49,6 | 40   | 45  | 33  | 40  |

Taux de sécrétion de l'aldostérone : Tém. : 151  $\mu\text{g/j}$   
J.10 : 773  $\mu\text{g/j}$



2. La chlorémie : 95 à 108 mEq/l

3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire :

- calcémie : 90 à 109 mg/l,
- phosphorémie : 38 à 50 mg/l,
- calciurie : 0,5 à 2,5 mg/kg/j,
- phosphaturie : 11 à 20 mg/kg/j.

4. La magnésémie oscille entre 15 et 19 mg/l,

magnésurie : 1,3 à 2,5 mg/kg/j.

III. Le bilan de la fonction rénale comporte :

1. Le chiffrage des diurèses : 1000 à 4150 cc par jour (l'enfant est énurétique).
2. Le taux d'urée sanguin se situe entre 0,35 et 0,73 g/l,  
la créatininémie est à 13 mg/l.
3. Il n'y a pas de glycosurie,  
la chromatographie des acides aminés urinaires est normale.
4. Une immunoélectrophorèse des protéines urinaires est normale.
5. Une urographie intra-veineuse pratiquée à Montbéliard aurait montré  
"une faible imprégnation avec augmentation des cavités pyélo-calicielles et des uretères".
6. Une épreuve de concentration urinaire dont les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

|                  | SANG        |             |            |             |              | URINES |             |
|------------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------|--------|-------------|
|                  | NA<br>mEq/l | Cl<br>mEq/l | K<br>mEq/l | RA<br>mEq/l | Prot.<br>g/l | d      | O<br>mOsm/l |
| T <sub>0</sub>   | 134         | 106         | 2,9        | 22          | 84           | 1006   | 180         |
| T <sub>5h</sub>  |             |             |            |             |              | 1006   | 275         |
| T <sub>11h</sub> |             |             |            |             |              | 1006   | 320         |
| T <sub>18h</sub> | 149         | 108         | 3,8        | 18          | 94           | 1006   | 400         |

Taux d'ADH plasmatique : 3,75 mUI/ml,

ADH urinaire : 52 mU/100 ml en 12 h.





7. Une deuxième épreuve de restriction de boissons a été effectuée le 8.5.73, sous pitressine (arrêt des boissons le 7.5. à 20 h, puis 5 U d'ADH le 8.5. à 8h).

|               | SANG        |             |            |             |              | URINES |             |
|---------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------|--------|-------------|
|               | Na<br>mEq/l | Cl<br>mEq/l | K<br>mEq/l | RA<br>mEq/l | Prot.<br>g/l | d      | O<br>mOsm/l |
| le 7.5. à 20h |             |             |            |             |              | 1005   | 268         |
| le 8.5.à 2h30 |             |             |            |             |              | 1007   | 320         |
| à 8 h         | 145         | 113         | 3,2        | 18          | 85           | 1007   | 334         |
| à 10 h        |             |             |            |             |              | 1008   | 350         |
| à 12 h        |             |             |            |             |              | 1008   | 359         |
| à 14 h        | 151         | 123         | 3,1        | 20          | 88           | 1009   | 377         |

8. Une épreuve à la pitressine a été faite :  
injection de 5 U le 3.6.73, puis 10 U par jour pendant trois jours :

|     | SANG        |              | URINES |             |            |      |             |                |
|-----|-------------|--------------|--------|-------------|------------|------|-------------|----------------|
|     | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l   | cc     | Na<br>mEq/j | K<br>mEq/j | d    | O<br>mOsm/l | Créat.<br>mg/j |
| 3.6 | 143         | 4,3<br>(hem) | 3240   | 86,4        | 32,4       | 1002 | 127         | 342            |
| 6.6 | 137         | 3,3          | 3890   | 117         | 64,5       | 1003 | 168         | 778            |
| 7.6 | 136         | 2,8          | 3890   | 148,2       | 42,9       | 1003 | 168         | 466            |

9. Une épreuve d'acidification a été pratiquée :  
(Protocole : à T<sub>0</sub> : absorption de 11 comprimés et demi de Chloram-  
monic R + 3 comprimés à T<sub>5h</sub> + 6 comprimés à T<sub>9h</sub>).



|                 | $T_0$ | $T_{2H}$ | $T_{4H}$ | $T_{6H}$ | $T_{10H}$ | $T_{14H30}$ | $T_{16H}$ | $T_{22H}$ | $T_{24H}$ |
|-----------------|-------|----------|----------|----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| Na<br>mEq/l     |       |          | 139      | 139      | 137       |             |           |           | 143       |
| K<br>mEq/l      |       |          | 3,6      | 3,3      | 3,5       |             |           |           | 3,8       |
| Cl<br>mEq/l     |       |          | 100      | 101      | 106       |             |           |           | 116       |
| RA<br>mEq/l     |       |          | 20,7     | 20,7     | 21,5      |             |           |           | 14        |
| pH              | 7,38  |          | 7,39     | 7,40     | 7,38      |             |           |           | 7,17      |
| $\Delta$ cc     | 325   | 365      | 225      | 230      | 580       | 425         | 475       | 590       | 530       |
| pH ur.          | 7     | 5,2      | 5,5      | 5,5      | 5,5       | 5,4         | 5,2       | 5,1       | 4,8       |
| Na ur.<br>mEq/l | 23,3  | 20,3     |          |          | 30        | 40          | 44        | 47        | 49        |
| K ur.<br>mEq/l  | 13    | 14,3     |          |          | 28        | 21          | 21        | 28        | 28        |
| Cl ur.<br>mEq/l | 20    | 23       |          |          | 40        | 46          | 44        | 62        | 67        |
| RA ur.<br>mEq/l | 3,7   | 2,3      |          |          | 3         | 1,6         | 1,6       | 1,6       | 1,6       |
| AT ur.<br>mEq/l | 5     | 5        |          |          | 5         | 6           | 6         | 6         | 6         |
| NH +ur.<br>mg/l | 48    | 52       | 62       | 76       | 88        | 56          | 62        | 66        | 72        |
| Ca ur.<br>mg/l  |       |          |          |          | 18        | 19          | 35        | 26        | 29        |
| Mg ur.<br>mg/l  |       |          |          |          | 22,7      | 20,7        | 22,7      | 27,5      | 26,7      |
| P ur.<br>mg/l   |       |          |          |          | 240       | 180         | 180       | 180       | 160       |



IV. Une épreuve à l'angiotensine à débit croissant a été pratiquée le 18.5.1973 :

|                        | $T_0$  | $T_5$  | $T_{15}$ | $T_{20}$ | $T_{25}$ | $T_{30}$ | $T_{35}$ | $T_{40}$ |
|------------------------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Débit A II<br>µg/kg/mn | 0      | 0,08   | 0,08     | 0,16     | 0,16     | 0,16     | 0,32     | -        |
| TA                     | 120/70 | 120/72 | 137/77   | 140/80   | 147/82   | 160/90   | 180/110  |          |
| Na<br>mEq/l            | 140    |        | 138      |          |          | 136      |          |          |
| K<br>mEq/l             | 2,8    |        | 2,8      |          |          | 2,6      |          |          |
| Aldo.<br>pg/ml         | 139    |        | >600     |          |          | >600     |          |          |
| ACTH<br>pg/ml          | 53     |        |          |          |          | 93       |          |          |
| Na ur.<br>µEq/mn       |        |        | 234      |          |          | 171      |          | 22,1     |
| K ur.<br>µEq/mn        |        |        | 104      |          |          | 79,2     |          | 10,2     |
| Osmol.<br>mOsm/l       | 145    |        | 140      |          |          | 138      |          |          |
| Aldo ur.<br>µg/l       | 20,8   |        | 12       |          |          | 2,4      |          | 54,1     |

V. Le bilan endocrinien a comporté :

1. Une épreuve à l'arginine-insuline (4.5.73) :

|               | $T_{-90}$ | $T_0$ | $T_{20}$ | $T_{40}$ | $T_{60}$ | $T_{90}$ | $T_{120}$ |
|---------------|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| gly.<br>g/l   | 0,78      | 4,81  | 2,09     | 1,22     | 0,37     | 1,04     | 1,22      |
| ins.<br>µU/ml | 12        | 87    |          |          |          |          |           |
| GH<br>ng/ml   | 2         | 2     | 2,5      | 18       | 12       | 5        | 3         |
| NEFA<br>mEq/l | 320       | 120   | 110      | 120      | 120      | 120      |           |





2. Un test à la métopirone : 17 OHCS  
 le 29.4.73, avant SU : 3,13 mg/j  
 le 30.4.73, sous SU : 8,08 mg/j  
 le 1.5.73, après SU : 12,70 mg/j.

A partir du 14 juin 1973, Alain est mis à un double traitement : 2 comprimés d'Aldactone A Forte <sup>R</sup> + 6 comprimés de Potassium <sup>R</sup> par jour. Il suivra ce traitement sans incident jusqu'en août 1976 ; par la suite, il n'a plus été suivi par le service.

L'amélioration clinique sous traitement est minime : syndrome polyuro-polydipsique et énurésie persistent inchangés. Seule, la fatigabilité musculaire semble être un peu diminuée. La croissance semble effectuer un rattrapage (cf courbe), passant du canal -3 DS au canal -2 DS. A noter qu'à l'âge de 16 ans 6 mois, lorsque Alain est vu pour la dernière fois, la puberté est amorcée (P<sub>3</sub> A<sub>0</sub>). La vitesse de croissance avant tout traitement était de 0,39 cm par mois (sur une période de 14 mois). Pendant le traitement par supplémentation potassique, elle est de 0,68 cm par mois (sur une période de 3 ans et en cours de puberté débutante).

Biologiquement, on constate depuis l'institution du traitement :

1. Une kaliémie à : 3,3 - 5 et 7,7 (non hémol.) mEq/l, lors des trois dosages en décembre 1973,  
 la kaliurie sur deux diurèses de 24 heures, de 2850 et 4490 cc est de 70 et 157 mEq/j ;
2. Les deux natriuries correspondantes sont de 72 et 171 mEq/24 h,  
 la natrémie est à 138 - 142 mEq/l ;
3. Un taux d'activité rénine plasmatique en date du 12.12.1973 : 384 ng/l/mn.
4. Une épreuve de charge en magnésium a été pratiquée sous traitement :

|                  | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l | Urée<br>g/l | Ca<br>mg/l | P<br>mg/l | Mg<br>mg/l | Δ<br>cc | Na<br>mEq/l | K<br>mEq/l | Ca<br>mg/l | Mg<br>mg/l |
|------------------|-------------|------------|-------------|------------|-----------|------------|---------|-------------|------------|------------|------------|
| T <sub>0</sub>   | 130         | 6,9        | 1,08        | 108        | 46        | 17,9       | 3490    | 25,3        | 32         | 14         | 17,2       |
| T <sub>4H</sub>  | 131         | 6,3        | 0,87        | 100        | 42        | 36,7       | 150     | 22          | 55,3       | 29         | 53,5       |
| T <sub>24H</sub> | 130         | 6,7        | 0,97        | 102        | 44        | 22,7       | 2800    | 22          | 38         | 16         | 40,5       |



5. Une nouvelle épreuve de concentration urinaire a été effectuée :

|             | $T_0$ | $T_{2H}$ | $T_{4H}$ | $T_{6H}$ | $T_{8H}$ | $T_{15H}$ | $T_{20H}$ |
|-------------|-------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| $\Delta$ cc | 70    | 480      | 405      | 325      | 185      | 200       | 50        |
| d           | 1002  | 1003     | 1004     | 1005     | 1006     | 1008      | 1008      |
| O mOsm/l    | 156   |          |          |          |          |           | 337       |

6. Une épreuve de perfusion d'angiotensine à débit croissant a été faite après une charge en sodium : entre  $T_{-90}$  et  $T_0$  perfusion de 1500 cc de sérum salé isotonique.

|                       | $T_{-90}$ | $T_0$        | $T_{15}$   | $T_{30}$     | $T_{45}$ | $T_{60}$ | $T_{210}$ |
|-----------------------|-----------|--------------|------------|--------------|----------|----------|-----------|
| Débit AII<br>μg/kg/mn |           | ↓            | 0,08       | 0,16         | 0,32     | 0,48 ↓   |           |
| TA                    | 10/6      | 11,5<br>/ 8  | 12/<br>8,5 | 13,5<br>/ 10 |          | 14/10    |           |
| Na<br>mEq/l           | 131       | 141          | 137        | 145          | 142      | 133      | 138       |
| K<br>mEq/l            | 6,2       | 7,7<br>(hem) | 7,2        | 7,5          | 7,9      | 7,1      | 5,8       |
| ARP<br>ng/l/mn        |           | 463          | 1166       | 1163         | 815      | 812      |           |
| Aldo.<br>pg/ml        |           | >1500        | >1500      | >1500        | >1500    | >1500    |           |
| Na ur.<br>μEq/mn      | 58,3      | 215,3        | 829        | 781          | 163      | 60       | 138       |
| K ur.<br>μEq/mn       | 83,8      | 152          | 483        | 504          | 133      | 71       | 70        |
| Aldo ur.<br>μg/l      |           | 17,6         | 16,6       | 17,6         | 30,7     | 35,6     |           |





7. Enfin, une détermination des flux érythrocytaires de sodium a été pratiquée en décembre 1973 :

|                  | <i>Milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ acide<br/>éthacrynique</i> |
|------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------------|
| K (sortie de Na) | 0,285                      | 0,156             | 0,220                           |
| J (entrée de Na) | 71,5                       | 57                | 23,6                            |



- Cas n° 9 : Yannick CHA..., L 11994

-----

Yannick est né le 16 septembre 1973 de parents en bonne santé, non consanguins. Il est le premier et actuellement unique enfant de la famille.

Ses parents mesurent 1m72 et 1m62. Aucun antécédent héréditaire notable. La grossesse s'est déroulée normalement, marquée seulement par une hépatite lors du premier trimestre. L'accouchement, à terme, est normal et l'enfant pèse 3 kg 470 à sa naissance.

Il est hospitalisé à l'âge de 1 mois 15 jours à Annemasse pour hypotrophie et déshydratation sans diarrhée, ni vomissements : il pèse 3kg600. Le bilan biologique met en évidence une hypokaliémie avec hyperkaliurie, une hypochlorémie avec hyperazotémie : l'enfant est muté à l'hôpital Debrousse pour bilan complémentaire.

A l'entrée dans le service le 26 novembre 1973, l'enfant pèse 3kg830, mesure 55cm. Son examen clinique est normal, sa tension artérielle entre 5,5 et 7. L'enfant sera hospitalisé jusqu'à la fin du mois de mars 1974 : l'équilibre hydro-électrolytique de l'enfant passera par trois phases :

- pendant les quinze premiers jours, cet équilibre sera instable : dès le premier jour d'hospitalisation, l'enfant est perfusé, puis rapidement une réalimentation orale est entreprise, mais toujours supplémentée en potassium, à doses croissantes ; un apport magnésien, puis une supplémentation sodée sont institués dès le dixième jour d'hospitalisation. A noter qu'au cours de cette période, l'enfant présente plusieurs clochers hypothermiques à rattacher aux désordres hydroélectrolytiques.
- à partir du quinzième jour d'hospitalisation, l'équilibre est trouvé avec un apport potassique de 65 mEq par jour (alimentation + complément thérapeutique : 3 ampoules de chlorure de potassium), un apport sodé d'environ 50 mEq par jour, le maintien d'une supplémentation en magnésium (150 mg par jour) et l'administration d'Hydrosol polyvitaminé<sup>R</sup> (1000 u de vitamine D par jour). Cet équilibre se maintient et la courbe de poids est régulièrement ascendante malgré la survenue de plusieurs otites et rhinopharyngites intercurrentes.
- en février 1974, l'équilibre atteint est remis en cause par la nécessité de diversifier l'alimentation. L'enfant poursuit cependant régulièrement sa croissance et il sort du service avec le traitement suivant : par jour : 3 ampoules de chlorure de potassium, 3 cuillères à café de Magnespasmyl<sup>R</sup>, 3 gouttes de Stérogyl<sup>R</sup>.

Par la suite, l'enfant continuera le traitement ci-dessus indiqué jusqu'au 20.6.1974. Fin mai - début juin, il sera réhospitalisé pour complément de bilan : les examens rapportés ci-dessous comportent des résultats d'examens pratiqués lors de ces deux premières hospitalisations.

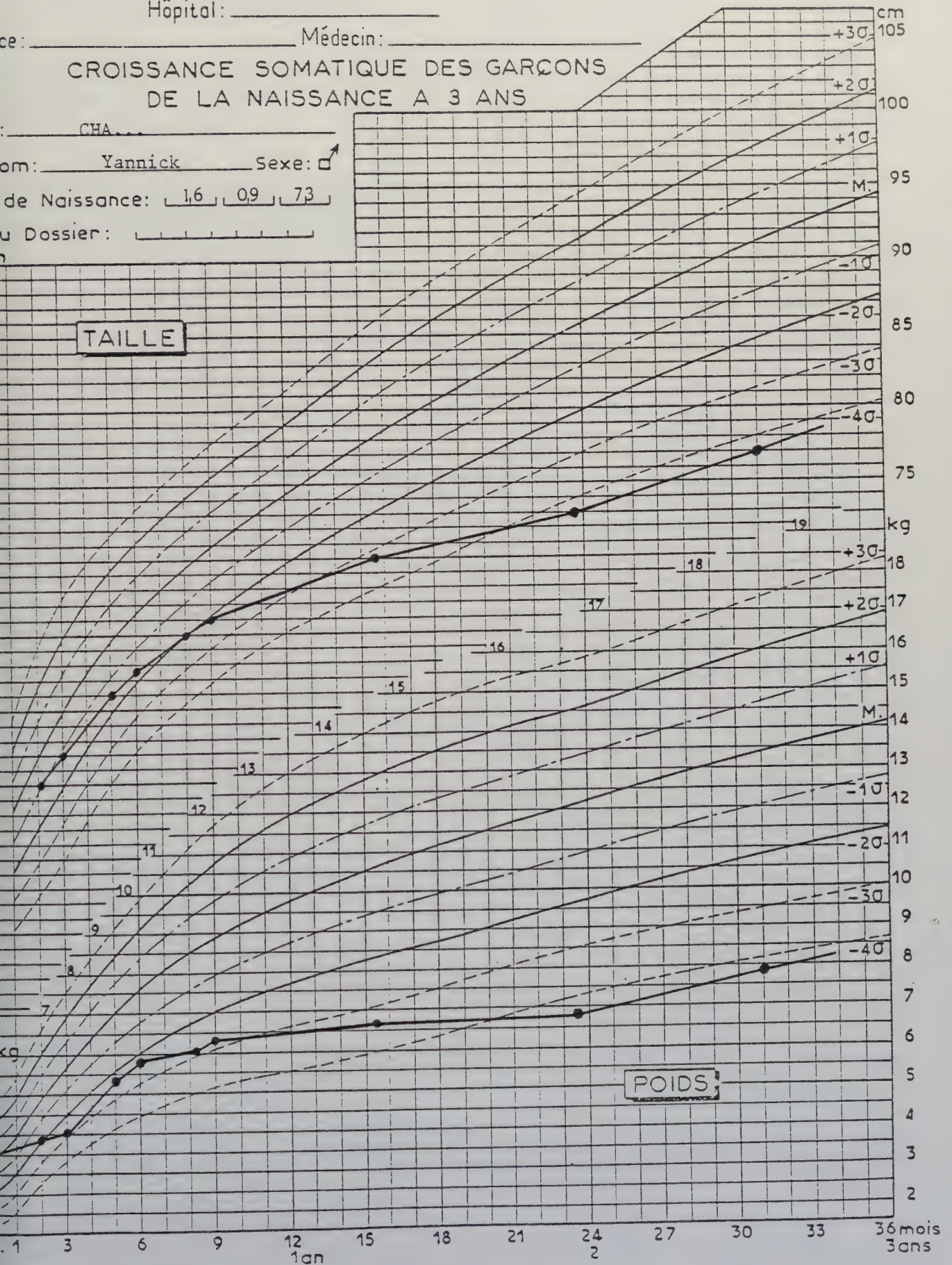




Hôpital: \_\_\_\_\_  
 ce: \_\_\_\_\_ Médecin: \_\_\_\_\_

# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

CHA...  
 om: Yannick Sexe: ☒   
 de Naissance: 16 09 73  
 u Dossier: \_\_\_\_\_



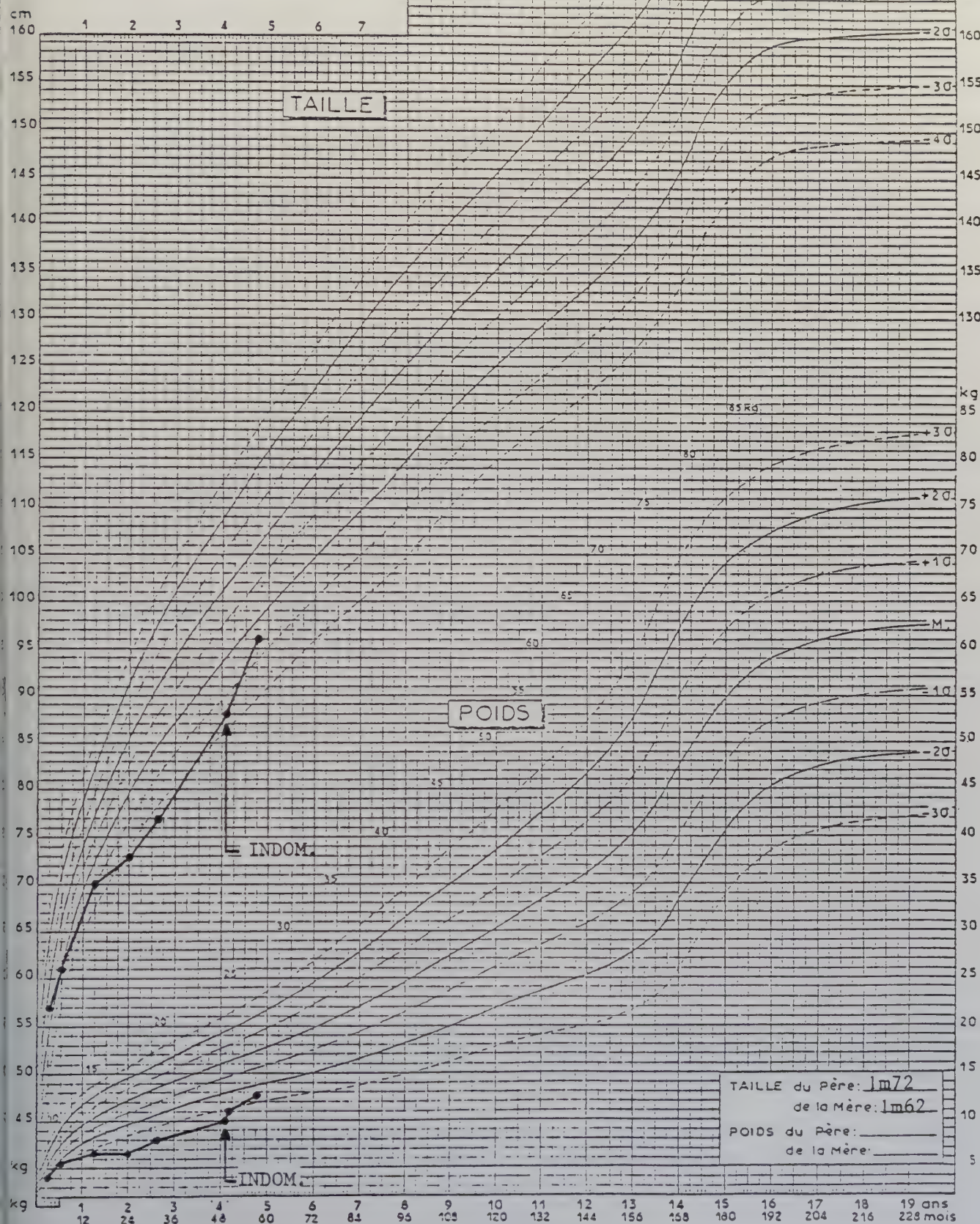




# CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 19 ANS

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des  
mi-années, il est possible de déterminer, au  $\frac{1}{2}$  cm ou à 200 g près,  
la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.  
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: CHA  
Prénom: Yannick Sexe: ♂  
Date de Naissance: 16 09 73  
N° du Dossier:                     







I. Très rapidement les données rassemblées ont permis de conclure au diagnostic de syndrome de Bartter :

1. Le métabolisme potassique (sous supplémentation potassique quotidienne) au cours de la première hospitalisation :

- la kaliémie oscille entre 1,9 et 5,2 mEq/l (moyenne : 3,69 mEq/l),
- la kaliurie varie de 4 à 56 mEq/24 heures (moyenne : 28,48 mEq/24 h),
- l'apport potassique quotidien moyen durant ces quatre mois est de 54,10 mEq/jour,
- le potassium intraérythrocytaire est à 92 mEq/l,
- les électrocardiogrammes pratiqués ne mettent pas en évidence d'anomalies notables.
- Deux électromyogrammes pratiqués plus tardivement (janvier 75 et octobre 77) objectiveront des tracés normaux.
- Notons que la réserve alcaline oscille entre 19 et 33 mEq/l (moyenne : 24).

2. L'augmentation de l'activité rénine plasmatique

est manifeste : sur quatre dosages entre janvier et juin 1974 : 875, 1160, 994 et 3400 ng/l/mn.

L'aldostéronurie, aux mêmes périodes, est de : moins de 0,5 µg/24 heures, 1 µg/24 heures, 3,8 µg/24 heures.

Enfin, un taux de sécrétion de l'aldostérone est pratiqué un an plus tard en janvier 1975 (l'enfant est toujours soumis au même traitement) : 142 µg/jour d'après l'élimination de l'aldostérone urinaire.

3. L'épreuve de perfusion d'angiotensine

à débit croissant a été pratiquée en juin 1974 (l'enfant a 9 mois) :

|                           | $T_{-60}$ | $T_0$ | $T_5$ | $T_{15}$ | $T_{20}$ | $T_{30}$ | $T_{35}$ | $T_{45}$ | $T_{50}$ | $T_{60}$ |
|---------------------------|-----------|-------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Débit<br>A II<br>µg/kg/mn |           | ↓     | 0,08  | 0,08     | 0,16     | 0,16     | 0,32     | 0,32     | 0,64     | 0,64     |
| TA                        | 10        | 10    | 9     | 9        | 10       | 9        | 12       | 12       | 13       | 12       |

4. Deux ponctions biopsie de rein

chirurgicales ont été pratiquées en janvier 1974, puis en juin 1974 :

- la première biopsie a ramené un fragment ne comportant qu'un seul glomérule : il n'y avait pas d'étude possible de l'appareil juxta-glomérulaire. On notait quelques lésions tubulaires minimales de significations discutables.
- sur la deuxième biopsie, 38 glomérules sont visibles. On ne constate aucune hyperplasie des appareils juxta-glomérulaires. Par contre, les









2. Le chlore : 49 à 106 mEq/l (moyenne : 88 mEq/l).

3. Le bilan phospho-calcique

- calcémie : 83 à 109 mg/l (moyenne : 99,1),
- phosphorémie : 36 à 74 mg/l,
- calciurie : 1,04 à 11,04 mg/kg/j (5,64 mg/kg/j en moyenne),
- phosphaturie : 20,7 à 76,9 mg/kg/j,
- la parathormone (5.6.74) est à 41  $\mu$ lEq/ml.

4. Le magnésium sanguin

(sous supplémentation magnésienne depuis décembre 1973) : 8,7 à 19,5 mg/l (en moyenne : 14,6),

Le magnésium urinaire : 0,49 à 4,21 mg/kg/j.

III. L'étude fonctionnelle rénale a comporté :

Deux urographies intra-veineuses qui ont permis d'éliminer toute uropathie malformative.

L'urée sanguine : 0,52 à 1,18 g/l (moyenne : 0,86 g/l),

- Créatininémie : 14 mg/l,
- Une chromatographie des sucres urinaires, une glycosurie ayant été une fois constatée à 0,74 g/l : présence de saccharose et traces de galactose,
- Deux chromatographies des acides aminés urinaires : réaction de Brandt négative, recherche d'homocystine négative, amino-acidurie normale,
- Trois immunoélectrophorèses des protéines urinaires ont été effectuées lors de cette période initiale : toutes trois objectivent "un trouble de la perméabilité glomérulaire de type moyennement sélectif, associé à des signes tubulaires avec chaînes légères, post  $\gamma$ ,  $\beta_2$  micro et  $\alpha_2$  micro". Ces signes tubulaires sont d'intensité variable sur les différents examens,
- Trois évaluations de clairances de l'inuline et du PAH ont été faites :

|                                               | 10.1.1974 | 12.3.1974 | 31.5.1974 |
|-----------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Clairance inuline<br>ml/mn/1,73m <sup>2</sup> | 28,4      | 28,2      | 46,2      |
| Clairance PAH<br>ml/mn/1,73m <sup>2</sup>     | 215       | 190,3     | 282,9     |

- Enfin deux épreuves de concentration ont été pratiquées :  
 . en février 1974, la densité maximale obtenue est de 1024 (d initiale



- 1014) ; parallèlement l'osmolarité croît de 682 à 958 mOsm/l ;  
 . en juin 1974, la densité croît de 1017 à 1024, l'osmolarité de 757 à 882 mOsm/l. Parallèlement le même jour, on constate dans le sang :

|                  | Na  | K   | Cl | Prot. | Urée | Ca  |
|------------------|-----|-----|----|-------|------|-----|
| avant<br>épreuve | 131 | 3,2 | 83 | 70    | 0,79 | 105 |
| après<br>épreuve | 140 | 4,8 | 93 | 79    | 1,15 | 110 |

IV. Enfin le bilan endocrinien a comporté un dosage des corticoïdes urinaires (décembre 1973) :

17 cétostéroïdes : 0,21 mg/260 ml (diurèse : 260 ml + pertes)  
 corticoïdes cétogéniques en C17 : 2,16 mg/260 ml  
 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,78 mg/260 ml.

Depuis la première hospitalisation et jusqu'au 19.1.1975, Yannick suivra le même traitement : supplémentation potassique (3 puis 4 ampoules de KCl) et magnésienne (3 cuillères à café par jour de Magnespasmyl<sup>R</sup>) + 3 gouttes de Stérogyl<sup>R</sup>. Le 19.1.1975 est adjoint à ce traitement un demi-comprimé par jour de Teriam<sup>R</sup>. L'enfant a alors 16 mois, il fait ses premiers pas tenu et dit quelques mots. Il mesure 70 cm (-3 DS) et pèse 6kg600 (-3,5 DS). Cet important retard staturo-pondéral mis à part, l'enfant ne présente aucun trouble particulier.

A l'âge de 2 ans, il est réhospitalisé pour impotence avec oedème du membre inférieur droit : on constate radiologiquement une importante ostéoporose locale et cet incident est rattaché à un traumatisme minime, passé inaperçu, avec immobilisation spontanée secondaire et aggravation locale d'une ostéoporose par ailleurs généralisée.

L'enfant ressort du service fin septembre 1975 avec un traitement comportant toujours un apport potassique (3 ampoules de KCl + 15 ml de sirop gluconate de potassium), 5 gouttes de Stérogyl<sup>R</sup>, un demi-comprimé de Tériam<sup>R</sup> et du sirop de gluconate de calcium (2 cuillères à soupe par jour). Supplémentation hydrique systématique.

L'enfant ne présente plus aucun trouble par la suite ; il grandit et grossit assez régulièrement dans un canal à -4 DS (cf courbe). L'âge osseux durant toute cette période de traitement par supplémentation électrolytique a évolué de la façon suivante :



| <i>Age<br/>chronologique</i> | <i>Age statural</i> | <i>Age osseux</i> |
|------------------------------|---------------------|-------------------|
| 2 mois                       | 1,5 mois            |                   |
| 5 mois                       | 3,5 mois            |                   |
| 6 mois                       | 4 mois              |                   |
| 1 an 4 mois                  | 8,5 mois            | 4 mois            |
| 2 ans                        | 10 mois             | 9 mois            |
| 2 ans 7 mois                 | 14 mois             | 13 mois           |
| 4 ans 1 mois                 | 2 ans 3 mois        | 21 mois           |

Biologiquement, on constate :

- La kaliémie entre 2,40 et 4,90 mEq/l (moyenne : 3,83),  
la kaliurie : 12,30 à 77 mEq/jour (moyenne : 47),
- L'activité rénine plasmatique : 1400 ng/l/mn le 7.1.1975, 1160 ng/l/mn le 16.9.1975, et 1343 ng/l/mn le 11.10.1977,
- L'aldostéronémie le 11.10.1977 : 145 pg/ml,
- Une nouvelle épreuve à l'angiotensine est pratiquée : on retrouve une élévation tensionnelle pour un débit d'angiotensine de 0,32 µg/kg/mn.
- La natrémie : 131 à 141 mEq/l (moyenne : 135,7),  
la natriurie : 6 à 67 mEq/jour (moyenne : 23,3),
- La chlorémie : 83 à 102 mEq/l (moyenne : 89,8),
- La calcémie : 93 à 109 mg/l (moyenne : 101,6), soit avant introduction de toute supplémentation calcique : 103,2 mg/l en moyenne, et sous apport de gluconate de calcium : 98,7 mg/l, en moyenne ;  
la calciurie : 1,2 à 5,8 mg/kg/j.
- La magnésémie : 16,8 à 22,9 mg/l (moyenne : 19,6),
- Le taux d'urée sanguin : 0,35 à 1,04 g/l (moyenne : 0,65),
- Une immunoélectrophorèse des protéines urinaires en septembre 1975 : "trouble net de la perméabilité glomérulaire associé à la présence de quantité relativement importante de chaînes légères", mais en octobre 1977, le tracé électrophorétique de la protéinurie devient normal,
- Trois évaluations des clairances de l'inuline et du PAH : valeurs rapportées à 1m<sup>2</sup>73 :





|                      | 15.1.1975 | 16.9.1975 | 13.10.1977 |
|----------------------|-----------|-----------|------------|
| clairance<br>inuline | 43,65     | 65,4      | 56,4       |
| clairance<br>PAH     | 290       | 304       |            |

- Une épreuve de concentration a été pratiquée le 17.9.1975 : densité maximale de 1018, soit une osmolarité urinaire maximale de 765 mOsm/l.
- Des mesures des flux érythrocytaires ont été pratiqués le 12.10.1977 (l'enfant était depuis 36 heures sous apport sodé supplémentaire de 40 mEq/j) :

|             | <i>Milieu<br/>standard</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édérine</i> |
|-------------|----------------------------|-------------------|------------------|
| Na (sortie) | 0,555                      | 0,398             | 0,582            |
| K (entrée)  | 3,907                      | 2,805             | 3,733            |

"pour le sodium : augmentation globale des flux dans tous les milieux. L'étude de l'entrée du potassium montre une valeur légèrement diminuée dans le milieu normal et une normalisation sous ouabaine et sous édérine. L'augmentation globale des flux sodés dans les milieux est vrai semblablement en relation avec la charge en NaCl".

- Un dosage des prostaglandines urinaires le 14.10.1977 :

PGE : 1140 ng/24h/m<sup>2</sup>  
PGF<sub>2</sub> α : 2459 ng/24h/m<sup>2</sup>

- Enfin, le bilan endocrinien a été complété par un dosage de GH (11.10.77) 4 ng/ml.

A partir du 15 Octobre 1977, à l'âge de 4 ans 1 mois, l'enfant est mis à un traitement par l'indométacine sous forme de sirop : il en reçoit 20 mg/j dans un premier temps ; l'apport potassique complémentaire est maintenu (5 puis 3 ampoules de KCl). A partir du 24 Novembre 1977, Yannick reçoit 30 mg d'indométacine (approximativement 2,75 mg/kg), l'apport potassique complémentaire est arrêté fin décembre 1977. Aucun signe d'intolérance au traitement n'est à noter. La prise de poids consécutive à l'institution du traitement est importante (1kg100 en 20 jours) et la nécessité d'une supplémentation hydrique systématique a disparu. L'enfant ne présente aucune avidité particulière pour le sel. Huit mois plus tard, à l'âge de 4 ans 9 mois, Yannick mesure 96 cm (-2,5 DS) (soit un âge statural de 3ans 3mois) et pèse 12kg700 (-2,5 DS). Son âge osseux est évalué à 26 ± 6 mois.



Les résultats biologiques lors d'une courte hospitalisation à cet âge, sont les suivants :

- Kaliémie : 2,5 à 3,2 mEq/l (moyenne : 2,78),
- Réserve alcaline : 20 à 29 mEq/l (moyenne : 25),
- ARP : 478 ng/l/mn,
- Une épreuve à l'angiotensine à débit croissant a donné les mêmes résultats que les épreuves précédemment pratiquées (augmentation de la tension artérielle pour un débit d'angiotensine de 0,32 µg/kg/mn),
- L'urée oscille entre 0,78 et 1,48 g/l,
- La clairance de l'inuline : 39,8 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>
- Une chromatographie des acides aminés urinaires objective une hypo amino acidurie globale,
- L'immunoélectrophorèse des protéines est normale,
- Une épreuve de concentration urinaire permet d'atteindre une densité maximale de 1013, soit une osmolarité maximale de 508 mOsm/l,
- La mesure des flux sodés érythrocytaires :

| <i>En milieu normal</i> | <i>+ ouabaine</i> | <i>+ édécrine</i> |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| 0,605                   | 0,281             | 0,377             |

- Enfin un dosage des prostaglandines urinaires (21.6.1978) :

PGE : 160 ng/24h/m<sup>2</sup>  
 PGF<sub>2</sub> α : 267 ng/24h/m<sup>2</sup>

-----









C'est en 1962 que BARTTER décrivit, à propos de deux malades, un enfant de 5 ans et un adulte de 25 ans, tous deux de race noire, le syndrome auquel est désormais rattaché son nom (6). Ce syndrome est caractérisé pour l'auteur par l'association :

- d'une alcalose hypokaliémique avec hyperkaliurie,
- d'un hyperaldostéronisme secondaire,
- d'une hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire (A.J.G.) avec hyper-réninénisme,
- d'une insensibilité vasculaire à l'angiotensine avec tension artérielle normale.

Chez les neuf malades pédiatriques que nous avons étudiés, nous avons pu mettre en évidence ces symptômes : nous ne redétaillerons pas les données numériques de chaque observation : les principaux résultats sont rassemblés dans le tableau I p.113.

Nos neuf malades entrent bien tous dans le cadre considéré (106), en effet, ils présentent :

1. Une hypokaliémie, pratiquement toujours inférieure à 4 mEq/l, souvent aux alentours de 2,5 mEq/l ,
2. Une hyperkaliurie au moins relativement au chiffre de la kaliémie,
3. La détermination de la masse potassique totale, lorsqu'elle a été pratiquée, met en évidence :
  - . dans 3 cas, un état d'inflation potassique (cas 1,2,4)
  - . dans 1 cas, un état de déplétion (cas 7).

La validité de ces résultats nous semble suspecte. Notons tout d'abord que l'interprétation de nos mesures de la masse potassique par rapport à des normes de référence difficiles à établir, reste sujette à caution. D'autre part, un état d'inflation potassique semble difficilement compatible avec un état d'hyperkaliurie chronique et de normo (ou même d'hypo-) kaliémie, si l'on en croit les quelques mesures de potassium intra-érythrocytaire que nous possédons. Enfin, nos résultats sont en contradiction avec ceux que nous avons retrouvés dans la littérature et qui, contrairement à la majorité de nos cas, donnent toujours des chiffres inférieurs à la normale (34-54-102).

4. Les valeurs constatées pour la réserve alcaline n'objectivent pas d'alcalose franche : tout au plus pourrait-on parler de "tendance alcalinisante". La plupart de nos malades n'ont pas eu d'explorations supplémentaires de leur équilibre acido-basique (sauf Alain : cf p.123) ; celles-ci mérite-

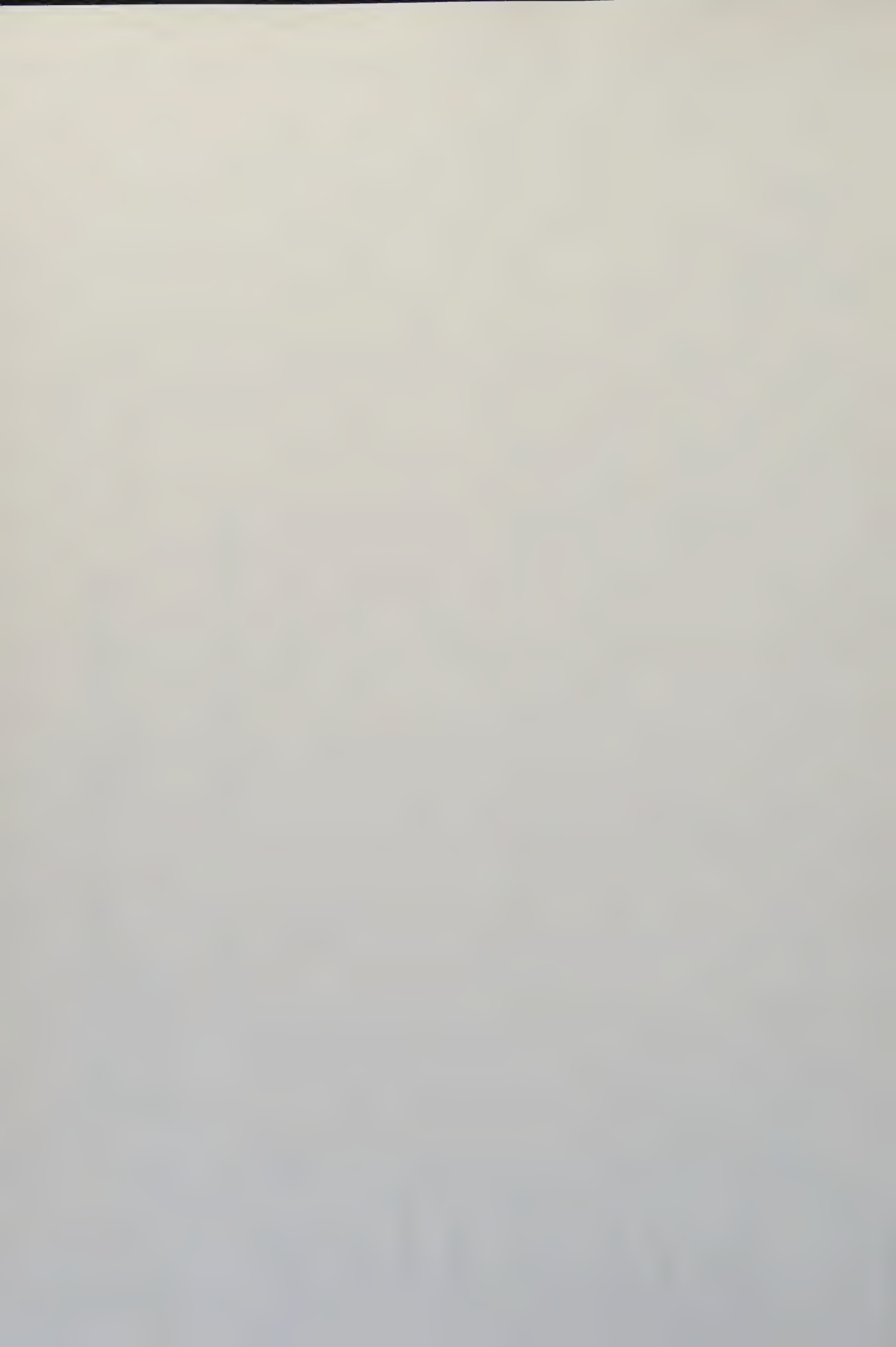


|               | Age lors du<br>diagnostic | Kaliémie<br>(m)<br>mEq/l | Kaliurie<br>(m)<br>mEq/l | Masse potassique<br>g<br>théorique   réelle | R. A.<br>(m)<br>mEq/l | A. R. P.<br>ng/l/mn<br>C   D   R | Aldo.<br>pg/ml<br>C   R | Taux<br>secrét<br>aldo.<br>µg/24h | Aldo.<br>urin.<br>µg/24h | IV. AII |
|---------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------|
| 1. Franck     | 7a 8m                     | 2,5                      | 30,2                     | 34 ± 2                                      | 26,6                  | 509   1164   847                 | 150   391               | 74,45                             |                          | +       |
| 2. Annie      | 10a 6m                    | 2,6                      | 37                       | 36 ± 3                                      | 27,8                  | 466   1331   840                 | 127   212               | 84,9                              |                          | +       |
| 3. Céline     | 6a 1m                     | 2,3                      | 41                       | ?                                           | 22,4                  | 952   2032   1201                | 330   500               | 21,1                              | 2,4                      | +       |
| 4. Hervé      | 13a 4m                    | 3,2                      | 63,5                     | 102 ± 1                                     | 21,75                 | 4602   4079   1344               | 456                     |                                   |                          | +       |
| 5. Jocelyne   | 3a 5m                     | 2,5                      | 19,6                     |                                             | 24,2                  | 916                              |                         | 118                               | 2                        | +       |
| 6. Nathalie   | 6a 6m                     | 2,8                      | 35                       |                                             | 22,2                  | 304                              | 120   127               | 111,6                             | 4,9                      | +       |
| 7. Christophe | 13a 10m                   | 1,9                      | 100                      | 58-59                                       | 24,2                  | 256   275   604                  | 165   152               |                                   |                          | +       |
| 8. Alain      | 13a 6m                    | 3,3                      | 32                       |                                             | 22,3                  | 137                              |                         | 151                               | 20,8                     | +       |
| 9. Yannick    | 9 m                       | 3,7                      | 28,5                     |                                             | 24                    | 1607   2300                      |                         | 142                               | 1                        | +       |

- Tableau I : SYMPTOMES BIOLOGIQUES DIAGNOSTIQUES -

(m) : moyenne  
C : couché  
D : debout  
R : régime sans sel  
IV.AII : insensibilité vasculaire à l'angiotensine





raient cependant d'être pratiquées pour chercher à comprendre pourquoi ces malades, "grands hypokaliémiques", ne présentent pas une alcalose plus importante.

5. L'hyper-réninénisme est constaté dans tous les cas, majeur. Dans l'ensemble, on note de plus que l'A.R.P. reste sensible au stimulus de l'orthostatisme et s'élève donc encore en position debout (cf tableau I).
6. L'aldostéronémie est toujours constatée à des valeurs nettement élevées ; le taux de sécrétion de l'aldostérone est rarement nettement augmenté, le plus souvent dans les limites de la normale ; l'aldostéronurie est le plus souvent normale, parfois même plutôt basse (au moins relativement à l'aldostéronémie) : tous ces résultats apparemment contradictoires posent un problème de clairance métabolique qui serait à inventorier.

Par ailleurs, nous reviendrons plus loin sur l'apparente discordance entre une activité rénine plasmatique très élevée et un hyperaldostéronisme beaucoup plus modéré.

7. Les épreuves de régime sans sel et de charge en potassium nous permettent d'affirmer les réponses de type physiologique de l'axe rénine-aldostérone à différents stimuli. Sous régime sans sel, l'augmentation du taux d'A.R.P. est toujours importante (sauf dans deux cas : 4 et 6), l'augmentation de l'aldostéronémie ou du taux de sécrétion de l'aldostérone en général nette. Sous charge en potassium, on constate (malgré des épreuves de durée parfois très limitée) dans trois cas sur trois une nette augmentation de l'aldostéronémie et dans trois cas sur quatre une augmentation de l'A.R.P.
8. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine est la donnée la plus constante chez les neuf enfants. Quelque soit le protocole d'épreuve utilisé, il faut toujours des doses d'angiotensine bien supérieures à la normale pour augmenter significativement la tension artérielle (de 3 à plus de 32 fois la normale) (64). Cette tension artérielle est, par ailleurs, toujours normale à l'état basal.
9. Une ponction biopsie de rein (P.B.R.) n'a pu être pratiquée que chez trois enfants. Dans deux cas (3 et 8), elle permet d'affirmer l'existence d'une importante hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire, correspondance histologique de l'hyperréninémisme, et presque constamment retrouvé dans le syndrome de Bartter (24). Dans un cas (Yannick : 9, à l'âge de 9 mois) cette hyperplasie n'est pas retrouvée ; il existe par contre une double population de glomérules, les uns sous-corticaux de petite taille, de structure foetale, les autres moins nombreux, plus profonds et d'aspect normaux : cette dualité est très évocatrice du syndrome de Bartter et a été constatée par plusieurs auteurs : citons en particulier SUTHERLAND (127) qui montre, au cours de biopsies itératives, une diminution du pourcentage de glomérules immatures avec l'âge, et une augmentation du nombre de glomérule matures présentant une hypertrophie de l'A.J.G. : il en conclut qu'il faut un certain temps d'évolution pour qu'apparaissent les lésions caractéristiques du syndrome de Bartter.

Notons enfin l'existence, pratiquement constante, tant chez nos malades que dans les cas publiés, de lésions qui portent au niveau des parois artériolaires (presque toujours épaissies), et au niveau des tubules (tubes dilatés, zones d'atrophie cellulaire, ...). Si cette dernière catégorie d'anomalies évoque bien celles constatées à l'étude des "reins hypokaliémiques" (107), toute la pathologie rénale constatées chez nos malades ne saurait lui être rattachée.



Les neuf enfants qui nous intéressent présentent donc bien tous l'ensemble des symptômes biologiques du syndrome de Bartter. Par ailleurs, nous allons voir que, contrastant avec l'intensité des symptômes biologiques, les symptômes cliniques qu'ils présentent, sont, dans l'ensemble, d'intensité modérée, ce qui oppose nos malades à grand nombre de "Bartter graves" décrits dans la littérature : le seul retentissement clinique presque constamment notable, semble être un retard staturo-pondéral souvent important. (cf tableau Ibis p.115).

1. L'âge du diagnostic est très variable d'un malade à l'autre (période néonatale à 13 ans) ; le plus souvent, en cas de diagnostic tardif, la première enfance s'est déroulée à l'abri de toute manifestation pathologique : dans la plupart des cas nous ne pouvons retenir de pathologie grave et demeurée inexpiquée, contrairement à ce que rapportent de nombreux auteurs (accès de température de cause inconnue, surtout crises de déshydratation grave : 2, 16, 49, 62, 127...). De même dans la plupart des syndromes de Bartter découverts à l'âge adulte (46, 75, 123, 128...), l'enfance s'est déroulée sans incident notable.

La découverte d'un syndrome de Bartter à l'âge pédiatrique est cependant le cas le plus fréquent : 73 % des cas sont dépistés avant 12 ans d'après l'étude de LEITIENNE (75) portant sur 50 cas.

2. Le retard staturo-pondéral (noté dans 80 % des cas pédiatriques pour LEITIENNE), avec retard de l'âge osseux (pratiquement constamment noté dans la littérature, mais rarement chiffré), est constaté sept fois sur neuf. Cette hypotrophie est dans tous les cas harmonieuse. L'âge osseux est toujours inférieur à l'âge chronologique, et parfois supérieur, parfois inférieur à l'âge statural. Il n'y a pas d'autres anomalies osseuses qui aient pu être retenues, sauf dans le cas de Yannick chez lequel on a constaté une ostéoporose qui semble avoir regressé sous vitaminothérapie et apport calcique. Pas de lésions dystrophiques importantes, pas de signes de rachitisme comme en ont rapportés ARANT (2) et FANCONI (35).
3. Le développement psycho-moteur ne semble pas être "caractéristiquement" retardé chez nos malades. Quatre d'entre eux présentent cependant de notables difficultés scolaires. Aucune estimation chiffrée en Q.D. ou Q.I. n'a été pratiquée. Le retard de développement psycho-moteur est fréquemment noté parmi les cas rapportés, souvent lié, dans les premières années de vie, à l'hypotonie importante que présentent certains jeunes malades. Pour certains auteurs cependant le Q.I. de ces enfants resterait inférieur à la normale (17, 102...) et SIMOPOULOS (120) constate qu'aucun de ses malades n'est devenu universitaire !
4. Un symptôme est très constamment retrouvé à l'interrogatoire (6 fois sur 7) : une avidité particulière pour le sel : tous, dès l'acquisition de leur autonomie alimentaire, marquaient une nette préférence pour les aliments salés, certains mangent même le sel "à la petite cuillère" ou "à pleine poignée". Ce symptôme est très fréquemment signalé dans la littérature (6, 18, 56, 86, 97, 141...).
5. Le symptôme le plus fréquemment rencontré ensuite chez nos malades, est la survenue d'épisodes de vomissements alimentaires (5 fois sur 9), sans étiologie décelable, et spontanément résolutifs. Chez Nathalie seulement un tableau de gastro-entérite aiguë (G.E.A.) a été constaté. Les troubles digestifs présentés par Jocelyne sont surement d'étiologies multiples et







|                 | A.C.      | A.S.<br>(DS)     | A.O.    | Poids<br>(DS)               | Développement<br>psycho-moteur | Faim<br>de<br>sel | Asthénie               | Syindr.<br>P. P. | Emu-<br>résie | Protéi-<br>nurie | Troubles<br>digestifs     |
|-----------------|-----------|------------------|---------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------------------|
| 1<br>Franck     | 7a 8m     | 5a 7m<br>(-2,5)  | 5a 4m   | 17 kg<br>(- 2)              | difficultés<br>scolaires       |                   | Quelques<br>signes EMG |                  | +             |                  |                           |
| 2<br>Annie      | 10a 6m    | 7a<br>(-3,5)     | 8a 1m   | 17 kg<br>(- 3)              | difficultés<br>scolaires       | +                 | quelques<br>signes EMG |                  |               |                  |                           |
| 3<br>Céline     | 6a 1m     | 3a 7m<br>(-3)    | 2a 6m   | 12 kg<br>(- 3)              | difficultés<br>scolaires       | +                 |                        |                  | +             | +                | vomisse-<br>ments         |
| 4<br>Hervé      | 13a 4m    | 13a 4m<br>( m)   |         | 39,5 kg<br>(-0,5)           | normal                         | +                 | +                      |                  |               |                  | vomisse-<br>ments         |
| 5<br>Jocelyne   | 3a 5m     | 2a 1m<br>(-3)    | 2a 9m   | 10 kg<br>(- 3)              | sub-normal                     | ++                | +                      |                  |               | +                | vomisse-<br>ments         |
| 6<br>Nathalie   | 6a 6m     | 6a 2m<br>(-0,5)  | 6a 1m   | 17 kg<br>(-1,5)             | normal                         | ++                |                        |                  |               |                  | vomisse-<br>ments, "GEA " |
| 7<br>Christophe | 13a 10m   | 9a 11m<br>(-3,5) | 11a 10m | 28 kg<br>(-2,5)             | normal                         | ++                | ++                     | +                | +             |                  |                           |
| 8<br>Alain      | 13a 6m    | 9a 10m<br>(-3,5) | 9a      | 27 kg<br>(-2,5)             | grosses diffi-<br>cultés scol. | ?                 | +                      | ++               | +             |                  | vomisse-<br>ments         |
| 9<br>Yannick    | 3m<br>16m | 2m(-1)<br>8m(-3) | 4m      | 4kg (-3)<br>6,5kg<br>(-3,5) | sub-normal                     |                   |                        |                  |               |                  |                           |

Syindr. P.P. = syndrome polyuro-polydipsique      EMG : électromyogramme



intriquées, avec la participation très notable de facteurs psychologiques. Comme nous l'avons déjà dit, jamais chez nos malades de crise de déshydratation aiguë et dramatique, jamais non plus n'a été signalée la constipation opiniâtre notée dans pratiquement tous les cas décrits.

6. Quatre fois on note une asthénie avec fatigabilité musculaire (notée dans 30 % des cas de LEITTIENNE -75-). Peu de perturbations à l'électromyogramme : dans deux cas seulement on enregistre des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire et ce, uniquement lors d'épreuves d'hyperpnée. Jamais nous n'avons noté chez nos malades de manifestations tétaniques comme rapportées par plusieurs auteurs (6, 86) et encore moins d'épisodes de grande faiblesse musculaire des membres inférieurs allant jusqu'à la paralyse comme dans certains cas (124, 128, 141).

On peut en rapprocher, et s'étonner, eu égard à l'importance de l'hypokaliémie chez ces enfants, l'absence de modifications importantes du tracé électro-cardiographique.

7. Enfin, chez quatre enfants, on constate la persistance d'une énurésie primaire sans polyurie importante notable. Dans un seul cas (Alain : 8), le syndrome polyuro-polydipsique est important, au premier rang de la scène clinique, alors que c'est un élément clinique pratiquement constant dans tous les cas rapportés.
8. Mise à part l'existence (par deux fois) de crise convulsive apyrétique chez un enfant (Nathalie : 6) avec électro-encéphalogramme normal, aucun autre symptôme ne peut être retenu chez nos neuf malades que l'on puisse rattacher au syndrome de Bartter. Signalons en particulier (après avoir évoqué l'absence de rachitisme, de tétanie, de crises de déshydratation, de constipation....) l'absence de toute dysmorphie faciale notable (JAMES -63- avait retenu chez la plupart des malades porteurs d'un syndrome de Bartter, un visage triangulaire avec un aspect "boudeur", à rattacher selon l'auteur à la faiblesse musculaire secondaire à l'hypokaliémie), l'absence de néphrocalcinose radiologique (35, 145) ... Et l'on ne peut qu'être frappé de la relativement bonne tolérance clinique de l'importante hypokaliémie chronique que présentent ces enfants.

Ce sont donc surtout les symptômes biologiques qui font l'unité de nos neuf malades et le diagnostic différentiel est dans tous les cas d'abord celui d'une hypokaliémie chronique.

- I. Nous éliminerons rapidement les hypokaliémies avec hypertension artérielle : le signe clinique différentiel est patent et nous nous limiterons à une rapide énumération des différentes étiologies :

#### 1. Les hyperaldostéronismes :

##### a. secondaires, avec ARP élevée :

- atteinte des vaisseaux du rein (sténose congénitale, compression tumorale, ...)
- tumeur de l'appareil glomérulaire (premier cas décrit par ROBERTSON (100), six cas répertoriés par CONN (28)).





b. primaires, avec ARP basse :

- le syndrome de CONN (26) par adénome surrénalien (ou possiblement par hyperplasie surrénale bilatérale)
- les hyperaldostéronismes freinables par la dexaméthasone (90).

## 2. Les hypoaldostéronismes :

- a. déficits enzymatiques au niveau de la synthèse des minéralocorticoïdes : déficit en 17  $\alpha$  hydroxylase (14, 37)  
déficit en 11 hydroxylase.
- b. les hyperstéroïdismes présumés, mais non prouvés, dont certains sont freinables par les spironolactones (111) et d'autres non, comme le syndrome de LIDDLE (77).
- e. l'intoxication à la glycérrhizine (45, 132).

## II. Les hypokaliémies avec tension artérielle normale sont beaucoup plus délicates à répertorier :

1. On élimine facilement les hypokaliémies des hyperaldostéronismes secondaires avec états oedémateux (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique) et/ou ascitiques (cirrhose hépatique).

2. Sur le plan théorique (mais souvent beaucoup plus difficilement en pratique) on élimine assez facilement les hypokaliémies par fuite extra-rénale du potassium :

- a. Comme dans la diarrhée chlorée congénitale rapportée primitivement par GAMBLE et par DARROW (29, 48). Le début de l'affection est très précoce, elle se caractérise par une diarrhée intense, indépendante de l'alimentation, entraînant une importante fuite hydrique et ionique qui a pour conséquence une alcalose hypochlorémique et hypokaliémique, et un hyperréninénisme. L'étude anatomo-pathologique de fragments de rein de ces malades (PASTERNAK : 92) a permis de mettre en évidence des lésions de la microvascularisation rénale analogues à celles rencontrées dans le syndrome de Bartter : pour PASTERNAK ces anomalies seraient secondaires à une vasoconstriction chronique, sans hypertension artérielle systémique du fait de l'hypovolémie chronique.
- b. La maladie des laxatifs : le plus souvent découverte chez des femmes aux antécédents de constipation chronique, présentant un terrain psychologique particulier, qui n'avouent pas ou même nient toute prise médicamenteuse. Leurs troubles sont secondaires à une fuite hydro-électrolytique chronique et importante entraînant hypokaliémie, alcalose hypochlorémique, et parfois même insuffisance rénale fonctionnelle (3). La malade de FLEISHER (40) présente, de plus, une stimulation de l'axe rénine-aldostérone, secondaire à la déplétion sodée au long cours, réalisant un tableau de "pseudo-Bartter" : il réunit en effet hypokaliémie, augmentation de l'activité rénine plasmatique avec hypertrophie de l'A.J.G., hyperaldostéronisme, et insensibilité vasculaire à l'angiotensine (persistante sous perfu-





sion de sérum salé isotonique). Comme le dit lui même l'auteur, la seule différence fondamentale avec le syndrome de Bartter, est la reconnaissance d'une étiologie déterminée à cette fuite hydro-électrolytique, à savoir la prise de laxatifs.

- c. Citons la possibilité évoquée par MOSONYI (88), de fuite salivaire de potassium (par fistules post-chirurgicales) réalisant là encore, pour l'auteur, un tableau de "pseudo-Bartter" : le tableau décrit réunit en effet hypokaliémie et insensibilité vasculaire à l'angiotensine, mais il n'y a ni hyperaldostéronisme ni hyperréninénisme. En l'absence d'hypovolémie, l'auteur suggère que l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine II soit secondaire à "un changement ionique intracellulaire", réversible, ce qui l'opposerait aux syndromes de Bartter. Il nous semble cependant que la dénomination de "pseudo-Bartter" soit un peu abusive dans ce cas du fait de l'absence de dérèglement de l'axe rénine-angiotensine.

### 3. Les hypokaliémies avec hyperkaliurie :

- a. Les abus de diurétiques (85, 143) peuvent poser un problème diagnostique très difficile à résoudre chez l'adulte, puisque :
- le contexte psychologique rend l'interrogatoire difficile, toute ingestion médicamenteuse étant niée ou éludée,
  - le tableau clinique peut s'identifier complètement à celui du syndrome de Bartter, réalisant encore un tableau de "pseudo-Bartter" ou de "Bartter secondaire". Le diagnostic ne repose que sur la reconnaissance de l'étiologie et l'absence de tout caractère congénital.
- b. Les hypokaliémies retrouvées au cours de nombreuses néphropathies (104) :
- les acidoses tubulaires chroniques,
  - les syndromes de Toni-Debré-Fanconi, idiopathiques ou secondaires,
  - la cystinose,
  - les pyélonéphrites avec perte de potassium.

Le contexte clinique évocateur permet généralement le diagnostic.

Notons cependant que la frontière peut être difficile à déterminer entre syndrome de Bartter et tubulopathies complexes : c'est le problème des "Bartter extensifs", ou syndromes de Bartter associés : à un diabète phosphoré et magnésien dans le cas de FRANCOIS (158), à une hypercalcémie dans les cas de FANCONI (35) et GODARD (54), à une acidose tubulaire dans le cas de TAKEDA (129). Il est bien dommage que le quatrième cas de GODARD, enfant porteur d'une cystinose et présentant une hypokaliémie, un hyperaldostéronisme et un hyperréninénisme, n'ait pas eu d'épreuve à l'angiotensine. Il serait très intéressant en effet d'étudier les tubulopathies avec hypokaliémie : on pourrait s'attendre à trouver une diminution de la sensibilité à l'angiotensine dans les hypokaliémies associées à une hypovolémie globale ; de même dans la diarrhée chlorée congénitale.



- L E S   B I L A N S   C O M P L E M E N T A I R E S   -

-----

A. Le bilan hydro-électrolytique

- I.    Métabolisme du sodium
- II.   Métabolisme du chlore
- III. Bilan phospho-calciqne
- IV.   Métabolisme du magnésium

B. L'étude des fonctions rénales

C. Le bilan endocrinien

- I.    Glycémie et insulinémie
- II.   GH et somatomédine
- III. Bilan thyroïdien et épreuve au TRF
- IV.   Sécrétion cortico-surrénalienne
- V.    Axe gonadotrope.





## A. LE BILAN HYDRO-ELECTROLYTIQUE COMPLEMENTAIRE (tableau II)

### 1. Le métabolisme du sodium :

- Chez tous nos malades (sauf chez Yannick) natrémie et natriurie sont toujours constatées dans les limites de la normale, alors que pour LEITTIENNE (75) l'hyponatrémie se retrouverait, à un moment ou un autre de l'évolution, dans 100 % des cas. On est effectivement frappé de la retrouver, importante (parfois inférieure à 120 mEq/l comme dans le cas de WALD (138) dans de nombreuses observations : elle ne semble cependant pas être retrouvée de façon constante (17, 56).
- Un seul enfant (8 : Alain) sur les neuf explorés, présente de façon patente une fuite de sodium urinaire sous régime pauvre en sel : cette fuite de sodium urinaire s'accompagne d'ailleurs rapidement dans son cas d'une diminution notable de la natrémie.
- Chez quatre enfants (1, 3, 6, 7) ont été pratiquées des mesures du sodium corporel : dans les quatre cas on constate une importante inflation pour cet ion. Cette constatation a été faite par d'autres auteurs (6,54,102). DEQUIEDT (34) constate de plus une diminution du sodium échangeable, avec diminution du liquide extra-cellulaire et augmentation du sodium résiduel : il conclut à un transfert intra-cellulaire du sodium compensateur d'une déplétion potassique intra-cellulaire.

### 2. La chlorémie :

est normale chez tous nos enfants, sauf là encore, quelques valeurs très basses enregistrées chez Yannick (9) jusqu'à 64 mEq/l. Notons que des hypochlorémies parfois très importantes sont souvent notées dans les observations rapportées (TRYGSTADT -133- : 64 à 68 mEq/l, BRYAN -18-, IMAI -62-....). LEFEBVRE (74) note de plus une importante diminution du chlore échangeable (ClE = 16,4 mEq/kg chez une jeune fille de 22 ans : valeurs normales : 27,3 à 39,3 mEq/kg).

### 3. Le bilan phospho-calcique sanguin et urinaire :

est normal chez tous les enfants, ainsi que leur taux de parathormone. Seul Yannick a présenté, lors de ses premiers mois de vie, une hypercalciurie. Cette hypercalciurie a régressé progressivement sous apport vitaminique D. Il est à noter que c'est le seul qui présentait par ailleurs un certain degré d'ostéoporose. Nous n'avons donc jamais constaté d'anomalies majeures du métabolisme phospho-calcique alors que plusieurs auteurs ont pu noter une hypercalcémie (18, 35), une hypercalciurie (35, 54), un diabète phosphaté (108).



|                     | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> | <i>Moyennes</i> |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| $\text{Na}^+$       | 116            | 150            | 128             |
| $\text{Cl}^-$       | 54             | 109            | 85              |
| $\text{Ca}^{++}$    | 43             | 126            | 98              |
| $\text{HPO}_4^{--}$ | 16,7           | 50,5           | 35              |
| $\text{HPO}_3^{--}$ | 24             | 42             | 33              |
| pH                  | 7,30           | 7,68           | 7,50            |

- Quelques données du ionogramme sanguin chez  
50 malades porteurs d'un syndrome de Bartter -

d'après LEITIERNE (75)



|               | Na <sup>tr</sup> émie<br>mEq/l | Sodium corporel<br>mEq<br>Théor.   Réel | Chloré-<br>mie<br>mEq/l | Calcémie<br>mg/l | Phospho-<br>rémie<br>mg/l | Calciurie<br>mg/kg/j | Phospha-<br>turie<br>mg/kg/j | P.T.H.      | Magnésémie<br>mg/l |
|---------------|--------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|-------------|--------------------|
| 1. Franck     | 139-145                        | 766                                     | 98-104                  | 97-104           | 40-50                     | 1-1,3                | 19-22                        |             | 13-15              |
| 2. Annie      | 139-144                        |                                         | 98-104                  | 92-102           | 22-52                     | 1-1,4                | 18-21                        | 100 pg/ml   | 12-20,5            |
| 3. Céline     | 140-143                        | 472                                     | 91-103                  | 100-103          | 27-44                     | 1,5-3                |                              | 32µlEq/ml   | 19-20              |
| 4. Hervé      | 130-150                        |                                         | 93- 97                  | 95-105           | 43-53                     |                      |                              |             | 18                 |
| 5. Jocelyne   | 137-140                        |                                         | 85- 96                  | 93- 96           | 33-50                     | 0,1-0,5              | 22-36                        | < 10µlEq/ml | 14-20              |
| 6. Nathalie   | 135-143                        | 651                                     | 93- 98                  | 98-100           | 38-42                     | 0,5-2                | 15-23                        |             | 14,5               |
| 7. Christophe | 136-141                        | 1146                                    | 96-105                  | 97-102           | 30-40                     | 3,5-4,5              | 37,5                         | 130 pg/ml   | 16-18              |
| 8. Alain      | 133-146                        |                                         | 95-108                  | 90-109           | 38-50                     | 0,5-2,5              | 11-20                        |             | 15-19              |
| 9. Yannick    | 110-151                        |                                         | 49-106                  | 83-109           | 36-74                     | 1-11                 | 21-77                        | 41µlEq/ml   | 9-19,5             |

- Tableau II : BILAN HYDRO-ELECTROLYTIQUE COMPLEMENTAIRE -





#### 4. Le magnésium sanguin :

est parfois normal, le plus souvent subnormal ou même franchement inférieur à la moyenne (Yannick : jusqu'à 8,7 mg/l), jamais élevé. Cette hypomagnésémie, souvent relevée, ne s'accompagne pas d'hypermagnésurie patente comme elle a pu être constatée dans certains cas (108). Les deux épreuves de charge en magnésium réalisées n'objectivent pas de rétention pathologique de cet ion ; et les apports thérapeutiques en magnésium n'ont pas transformé l'évolution clinique de nos malades, contrairement au cas rapporté par MACE (81).

#### B. L'ETUDE DES FONCTIONS RENALES (tableau III)

- Dans aucun cas on ne retrouve d'uropathie malformative, ni d'anomalie de la cyto-bactériologie urinaire.
- Chez trois enfants (1, 4, 6) (le diabète sucré d'Hervé n'étant pas pris en compte) l'ensemble des fonctions rénales est entièrement normal : aucun trouble de la perméabilité glomérulaire, aucun signe de tubulopathie.
- Le taux d'urée sanguine est relativement élevé chez deux enfants au moins (8 et 9), avec de plus diminution des clairances glomérulaires chez Yannick (9).
- Un trouble de concentration est noté quatre fois sur huit (98). Il est majeur chez Alain (8), chez lequel il est insensible à la pitressine. Notons de plus qu'il ne se corrige pas alors que la kaliémie est normalisée sous supplémentation potassique et anti-aldostérones.

Pour LEITTIENNE (75) la diminution du pouvoir de concentration serait constante dans le syndrome de Bartter.

- Seul Alain présente une fuite de sel urinaire sous régime pauvre en sodium.
- La chromatographie des acides aminés urinaires est toujours normale, sauf dans le cas de Christophe (7) où l'on met en évidence une légère hyperaminoacidurie globale.
- Il n'y a jamais de glycosurie.
- Une épreuve d'acidification urinaire n'a été réalisée que chez Alain : elle objective la persistance d'une bicarbonaturie minime et une insuffisance d'acidité titrable face à une acidose plasmatique (cf. p. 95) ; pas de trouble de l'ammoniogenèse.

Les troubles de l'acidification ne sont pas constants dans le syndrome de Bartter, mais plusieurs fois rapportés : TOMKO (131) rapporte le cas d'un malade qui présente une excrétion ammoniacquée exagérée avec diminution de l'acidité titrable : pour cet auteur, ces troubles seraient secondaires à l'état de déplétion potassique intracellulaire à l'origine de l'augmentation de production d'ammoniaque.



|                | U. F. V.                  | Syndro-<br>me P. P. | Urée<br>g/l   | Clairances<br>ml/mm/1,73m <sup>2</sup> | Régime<br>sans<br>sel | Epreuve de<br>concentration<br>d max. 10 mOsm/l | Glucosurie     | Chromatogra-<br>phie acides<br>aminés urin. | Immunoélectrophorèse<br>des protéines urinaires                                         |
|----------------|---------------------------|---------------------|---------------|----------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.<br>Frank    |                           |                     | < 0,35        | in : 110<br>PAH : 589                  | N <sup>1</sup>        | 1026                                            | -              | Normale                                     | physiologique                                                                           |
| 2.<br>Annie    |                           |                     | < 0,40        | in : 126<br>PAH : 518                  | N <sup>1</sup>        | 1014                                            | -              | Normale                                     | physiologique                                                                           |
| 3.<br>Céline   | N <sup>1e</sup>           |                     | < 0,45        |                                        | N <sup>1</sup>        |                                                 | -              | "pauvre"                                    | petit trouble perméa-<br>bilité glomérulaire +<br>petit trouble tubulai-<br>re très net |
| 4.<br>Hervé    | N <sup>1e</sup>           | diab.<br>sucré      | < 0,40        |                                        | N <sup>1</sup>        |                                                 | diab.<br>sucré | Normale                                     | tracé normal (très ri-<br>che en chaînes légères)                                       |
| 5.<br>Jocelyne | N <sup>1e</sup>           |                     | < 0,45        |                                        | N <sup>1</sup>        | 1025                                            | -              | Normale                                     | petit trouble net per-<br>méabilité glomérulaire<br>+ petite réaction tubul.            |
| 6.<br>Nathalie | N <sup>1e</sup>           |                     | < 0,35        |                                        | N <sup>1</sup>        | 1028                                            | -              | Normale                                     | physiologique                                                                           |
| 7.<br>Christ.  | N <sup>1e</sup>           | +                   | < 0,60        |                                        | N <sup>1</sup>        | 1023                                            | -              | Légère hyper<br>amino-acidu-<br>rie globale | tracé de type tubulai-<br>re pur et complet                                             |
| 8.<br>Alain    | Faible<br>impré-<br>gnat. | ++                  | 0,35-<br>0,75 |                                        | Fuite<br>de sel       | 1006                                            | -              | Normale                                     | tracé normal                                                                            |
| 9.<br>Yannick  | N <sup>1e</sup>           |                     | 0,50-<br>1,18 | in : 28,4<br>PAH : 215                 | N <sup>1</sup>        | 1024                                            | -              | Normale                                     | trouble de la perméa-<br>bilité glomérulaire +<br>signes tubulaires                     |





- Quatre fois sur neuf le tracé immunoélectrophorétique de la protéinurie est pathologique, associant généralement un trouble de la perméabilité glomérulaire d'intensité et de sélectivité variable, et des signes tubulaires plus ou moins importants.
- Trois P.B.R. ont été pratiquées :
  - . chez Céline (3) on retenait, en dehors de l'hyperplasie de l'A.J.G., des lésions tubulaires et un épaississement des parois artériolaires portant sur toutes les couches,
  - . chez Alain (8) l'examen histologique révèle l'existence de glomérules en fibrose totale, l'hyperplasie de l'A.J.G. et de très importantes lésions tubulo-interstitielles,
  - . chez Yannick (9) enfin existent "une double population de glomérules" (cf plus haut), des lésions tubulaires et un épaississement diffus des parois artériolaires.

Il semble donc que chez trois malades sur neuf on ne relève (lors de la période de bilan) aucun signe d'atteinte rénale : LEITIENNE (75) constate de même que dans l'ensemble "les fonctions rénales sont rarement notablement perturbées comme en témoignent l'azotémie inférieure à 0,60 g/l dans plus de 80 % des cas, la clairance de la créatinine ou de l'inuline supérieure à 80 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> dans 70 % des cas".

Mais chez six enfants sur neuf (ce qui donne un pourcentage beaucoup plus important que celui escompté), l'atteinte rénale est présente, bien que souvent assez discrète dans ses manifestations ; elle porte assez constamment sur les deux fonctions glomérulaires et tubulaires, de façon qualitativement et quantitativement variable selon les individus. Cette dualité (rarement décrite dans ses symptômes biologiques, et en particulier dans l'analyse de la protéinurie) se retrouve dans l'analyse histologique de tous les fragments de rein étudiés et a été très souvent notée dans les cas de syndrome de Bartter rapportés : l'atteinte glomérulaire rapportée par SUTHERLAND (127), les tubules rarement normaux (138), l'atteinte du tissu interstitiel fréquente (2, 62, 127), l'épaississement des parois vasculaires artériolaires pratiquement constant. Notons que ROYER (104) rapporte "chez un malade, deux biopsies rénales à trois ans d'intervalle, qui ont montré le passage d'un rein normal avec hypertrophie des A.J.G., à une néphropathie glomérulo-tubulaire".

Nous ne pouvons pour autant affirmer que tout syndrome de Bartter évoluera vers une telle néphropathie, loin de là, et l'interprétation à donner à tous ces symptômes assez disparates reste difficile.

- Il ne nous semble pas que la "maladie rénale" que présentent ces enfants puissent, dans tous les cas, être uniquement identifiée à "un rein hypokaliémique" (107). Les lésions glomérulaires (ex. : Yannick) et artériolaires observées n'entrent pas dans ce cadre. D'autre part, lorsque la kaliémie est restaurée à des valeurs normales, les troubles présentés ne disparaissent pas (ex. chez Alain le trouble de concentration).

De même, l'ensemble des symptômes présentés ne saurait être rattaché à la déshydratation chronique plus ou moins patente que présentent ces enfants.



- D'autre part, l'évolution et la valeur pronostique de ces symptômes, semblent très difficiles à systématiser. Par exemple, chez Yannick (9), le tracé immunoélectrophorétique, qui a été pathologique pendant les trois premières années, devient normal à l'âge de 4 ans ; de même, on note chez lui une (relative) amélioration des valeurs des clairances glomérulaires qui évoque bien les constatations histologiques faites par SUTHERLAND (127) et citées plus haut (cf p.113). Par exemple, chez Annie (2), dont le bilan était pratiquement normal apparaît, après deux ans d'évolution (sous traitement par l'indométacine), une protéinurie de type mixte : trouble peu sélectif de la perméabilité glomérulaire + présence de chaînes légères.

### C. LE BILAN ENDOCRINIEN (tableau IV et IV bis)

#### 1. Le métabolisme glucidique et la sécrétion insulinémique

ont été explorés dans quatre cas au cours d'une HGP PO (1,2,3,5), dans trois cas (6,7,8) nous n'avons que les valeurs de l'insulinémie mesurée au temps T 0 des épreuves à l'arginine-insuline. Nous excluons de ce paragraphe le cas de Hervé (4) qui présente un diabète sucré insulino-dépendant, dont nous considérons que l'association au syndrome de Bartter est fortuite (étant donné la lourde hérédité diabétique que présente cet enfant, et l'absence d'autres cas publiés associant syndrome de Bartter et diabète sucré).

Deux HGP (1 : Franck et 3 : Céline) sont normales suivant les critères de LESTRADET (76). Dans le cas de Franck aucune corrélation n'est possible entre glycémie et insulinémie, dans le cas de Céline la corrélation est significative mais la pente de la droite de régression n'est pas normale ( $a = 41$ ).

Par contre, chez deux malades, les résultats obtenus sont anormaux : chez Annie (2) courbes glycémiques et insulinémiques sont au dessus de la normale, mais la sécrétion insulinémique est adaptée à la courbe glycémique et la pente de la droite de régression est normale. Chez Jocelyne (5) la courbe insulinémique est pratiquement plate, mais notons que cette enfant présentait des hypoglycémies avec cétose.

#### 2. La sécrétion d'hormone somatotrope

(après stimulation par arginine-insuline dans sept cas : 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, et au cours d'un dosage isolé dans un cas : 9) semble normale dans tous les cas.

Par contre, la mesure du facteur de sulfatation ou somatomédine effectuée chez trois malades (1, 2, 3) objective, dans les trois cas, des valeurs basses : très basse chez Franck (1), à la limite inférieure pour Annie (3) et Céline (3).

#### 3. Tous les bilans thyroïdiens

"statiques" pratiqués sont normaux (six cas sur six). Par contre, après stimulation par le TRF on observe dans deux cas sur six (chez Céline : 3 et Jocelyne : 5) une réponse supérieure à la normale en TSH, dans un cas (6:Nathalie) une réponse "normale haute", et dans trois cas (1, 2, 7) une réponse normale.





|               | H G P                                                                                                                                               | Ep. Arginine<br>Insuline<br>pic de GH<br>ng/ml | Somato-<br>méline<br>U/ml | Bilan thyroïdien                                                                                            | Epreuve au TRF<br>pic TSH<br>U/ml | pic prolactine<br>ng/ml |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 1. Franck     | .courbe glycémique normale<br>.pic insulinémie : 48 $\mu$ U/ml<br>.pas de corrélation                                                               | 9                                              | 0,24                      | PBI : 5,9 $\mu$ g/100ml<br>Test T <sub>3</sub> : 28,6 %<br>T <sub>4</sub> : 8,3 $\mu$ g/100ml<br>ITL : 2,3  | 17                                | > 100                   |
| 2. Annie      | .courbe glycémique T <sub>60</sub> : 1,85g/l<br>.pic insulinémie : 136 $\mu$ U/ml<br>.corrélation significative<br>.pente droite régression normale | 31                                             | 0,84                      | PBI : 8,9 $\mu$ g/100ml<br>Test T <sub>3</sub> : 27,3 %<br>T <sub>4</sub> : 10,8 $\mu$ g/100ml<br>ITL : 2,9 | 10,5                              | 52,5                    |
| 3. Céline     | .courbe glycémique : normale<br>.pic insulinémie : 42,5 $\mu$ U/ml<br>.corrélation significative<br>.pente droite régression non normale            | 33,5                                           | 0,58                      | PBI : 9,6 $\mu$ g/100ml<br>Test T <sub>3</sub> : 32,5 %<br>T <sub>4</sub> : 12,2 $\mu$ g/100ml<br>ITL : 8,5 | 60                                | > 100                   |
| 5. Jocelyne   | .courbe glycémique : normale<br>.pic insulinémie : 16 $\mu$ U/ml                                                                                    | 25                                             |                           | PBI : 4,8 $\mu$ g/100ml<br>Test T <sub>3</sub> : 30 %<br>ITL : 6,7                                          | 36                                | 71,5                    |
| 6. Nathalie   |                                                                                                                                                     | 22                                             |                           | PBI : 6,2 $\mu$ g/100ml<br>Test T <sub>3</sub> : 32 %<br>T <sub>4</sub> : 10,5 $\mu$ g/100ml<br>ITL : 6,5   | 28                                | 92                      |
| 7. Christophe |                                                                                                                                                     | 21                                             |                           | Iode total : 5,5 $\mu$ g/100<br>Test T <sub>3</sub> : 39 %<br>ITL : 5,1                                     | 5                                 | 32,5                    |
| 8. Alain      |                                                                                                                                                     | 18                                             |                           |                                                                                                             |                                   |                         |





|              | Corticoïdes plasmatiques<br>et urinaires de base                                                                 | ACTH<br>plasma<br>tique | Test à la métopirone                     | SDHEA *<br>µg/100ml | Test au LHRH : pics<br>de LH<br>mUI/ml | Testosté-<br>rone plas-<br>matique |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| 1.Franck     |                                                                                                                  |                         |                                          | 1,5                 | 4,5                                    | 3                                  |
| 2.Annie      |                                                                                                                  |                         |                                          | 13,4                | 18,5                                   | 13,5                               |
| 3.Céline     |                                                                                                                  |                         |                                          | 38,9                | 17,2                                   | 15,3                               |
| 4.Hervé      | corticoïdes plasmatiques<br>27,5µg/100<br>17 CS : 5,90 mg/24h<br>KGS : 0,41 mg/24h<br>cortisol libre ur.60µg/24h | 100<br>pg/ml            |                                          |                     |                                        | 451 ng/100ml<br>(14a 6m)           |
| 5.Jocelyne   | 17 CS : 0,50 mg/24h<br>17 OHCS : 2,20 mg/24h<br>KGS : 3,66 mg/24h                                                |                         | Normal<br>ACTH sous S U :<br>478 pg/ml   | 15                  | 24                                     | 8                                  |
| 6.Nathalie   | cortisol libre ur.17µg/24h<br>17 CS : 1,43 mg/24h<br>17 OHCS : 3,50 mg/24h<br>KGS : 6,55 mg/24h                  | 98<br>pg/ml             | Normal<br>ACTH sous S.U. :<br>480 pg/ml. | 74                  | 16                                     | 9,1                                |
| 7.Christophe | cortisol libre ur.21µg/24h                                                                                       |                         |                                          | 161                 | 2,2                                    | 27 ng/100ml<br>test HCG Ø          |
| 8.Alain      | 17 OHCS : 3,13 mg/24h                                                                                            |                         | Normal                                   |                     |                                        |                                    |

\* mesures du SDHEA toutes effectuées sous traitement par l'indométacine.



#### 4. L'ensemble des mesures et explorations des sécrétions corticosurrénales

(corticoïdes plasmatiques, corticoïdes urinaires, tests à la métopirone chez 5, 6, 8, épreuve au synacthène chez Jocelyne : 5, mesure du sulfate de déhydroépiandrosterone) ont des résultats normaux, ainsi que les quelques mesures d'ACTH pratiquées.

#### 5. L'épreuve au LHRH

pratiquée chez cinq enfants (1, 2, 5, 6, 7) n'objective aucune anomalie majeure (à noter seulement des réponses à la limite inférieure de la normale pour Franck : 1). Le test de stimulation par les gonadotrophines pratiqué chez Christophe (7) a entraîné une élévation normale du taux de testostérone et l'ectopie testiculaire constatée a été corrigée.

#### 6. Enfin, chez trois enfants sur six (1, 3, 6) on note une réponse en prolactine lors de l'épreuve au TRF nettement supérieure à la normale.

En résumé de ce bilan endocrinien, on ne peut retenir aucune anomalie majeure et/ou généralisée rattachable au syndrome commun de ces enfants. Notons en particulier que chez ces malades, qui présentent presque tous un retard staturo-pondéral, le taux de sécrétion de l'hormone somatotrope est toujours dans les limites de la normale, et ce en dépit de l'hypokaliémie et de l'état de déplétion potassique que présentent ces malades. Nos résultats sont donc en contradiction avec ceux de PODOLSKY (94) chez un malade porteur d'une hypokaliémie par hyperaldostéronisme primaire et ceux de LEFEBVRE (74) chez un malade porteur d'un syndrome de Bartter : ces deux auteurs décrivent une diminution de la libération de GH en cas de déplétion potassique.

De même nous ne retrouvons pas chez nos malades les troubles du métabolisme glucidique que CONN (27) retrouve chez 50 % des malades présentant une hypokaliémie par hyperaldostéronisme et qu'il impute, au moins en partie, à l'hypokaliémie. Ces mêmes troubles sont aussi rapportés par d'autres auteurs (74, 94) et par FLEISHER (40) chez une malade porteuse d'un "pseudo-Bartter" secondaire à une prise intempestive de laxatifs.

Enfin l'absence d'insulinopénie constatée dans pratiquement tous les cas chez nos malades (au cours d'HGP ou d'épreuves arginine-insuline) est un argument en faveur d'une GH biologiquement active.

Pour conclure, ce paragraphe insistons cependant sur les résultats des trois dosages de somatomédine effectués qui objectivent des valeurs basses. Il est prématuré de vouloir expliquer le mécanisme de cet abaissement. Mais deux remarques peuvent être faites :

- la somatomédine se normalise dans les trois observations lorsque ces enfants sont traités par l'indométacine,
- un effondrement de la somatomédine a par ailleurs été observé chez une enfant présentant une hypokaliémie chronique par déficit en 17 hydroxylase (41). Un effet propre de la kaliémie mérite donc d'être discuté.

Par ailleurs, nous n'avons pas d'explication à proposer pour les anomalies de la réponse en TSH au cours d'épreuves au TRF (avec une réponse nettement supérieure à la normale dans deux cas sur six : 3 et 5) et





l'hyper-prolactinémie constatée dans les mêmes conditions dans trois cas sur six (1, 3, 6). Constatons que, dans tous les cas, les dosages d'hormones thyroïdiennes et les taux de prolactinémie de base étaient normaux. (seule exception : chez Céline:3 : la prolactinémie au temps T-10 serait à 88,5 ng/ml).

Enfin toutes les explorations cortico-surrénaliennes et l'exploration de l'axe gonadotrope sont normales. Notons d'ailleurs que, contrairement aux données de la littérature (9, 120), quatre de nos enfants (2, 4, 7, 8) sont en phase pubertaire à un âge normal ou dans les limites de la normale : nous serions tentés de dire qu'il n'y a pas de retard pubertaire patent. Il nous faut cependant nuancer notre affirmation puisque Alain (8) débute sa puberté à la limite extrême de la normale, et que Annie (2) et Christophe (7) ont démarré leurs pubertés au moment de l'institution du traitement par l'indométacine.

-----



## - P H Y S I O P A T H O L O G I E -

-----

### A. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

- I. L'aldostérone et le système rénine-angiotensine
  - 1. métabolisme de l'aldostérone
  - 2. action physiologique
  - 3. mécanisme d'action
  - 4. régulation
  - 5. le système rénine-angiotensine
- II. La pompe à sodium
  - 1. étude de la pompe à sodium
  - 2. application au niveau du rein
- III. Les prostaglandines
  - 1. structure et métabolisme
  - 2. les effets cardio-vasculaires et rénaux
- IV. L'hypokaliémie chronique et ses conséquences au niveau du rein.

### B. LE DETERMINISME DU SYNDROME DE BARTTER

### C. PHYSIOPATHOLOGIE : HISTORIQUE

- I. Insensibilité vasculaire à l'angiotensine
- II. Autonomie du S.R.A.
- III. Trouble de la réabsorption tubulaire du sodium
- IV. Trouble de la réabsorption tubulaire du potassium
- V. Trouble du métabolisme du magnésium
- VI. Anomalies de la pompe à sodium
- VII. Les prostaglandines
- VIII. Trouble de la réabsorption tubulaire du chlore



D. RESULTATS DE NOS EPREUVES "A VISEE PHYSIOPATHOLOGIQUE"

I. Le système rénine-angiotensine aldostérone

1. perfusion d'angiotensine
2. perfusion de saralazine

II. Les flux érythrocytaires

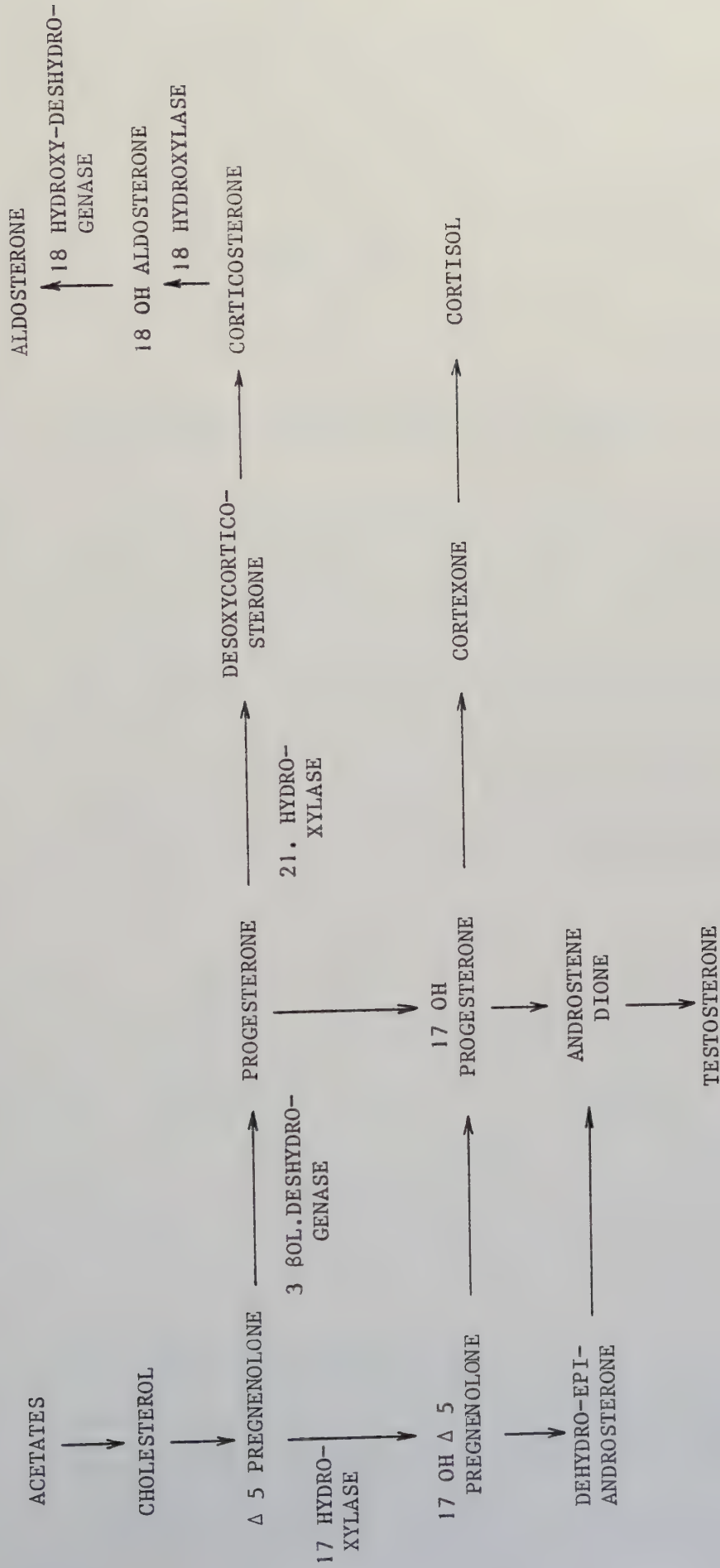
III. Les prostaglandines.





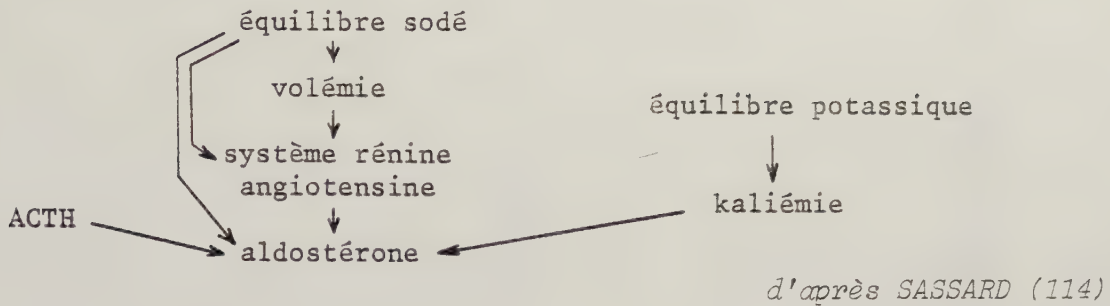








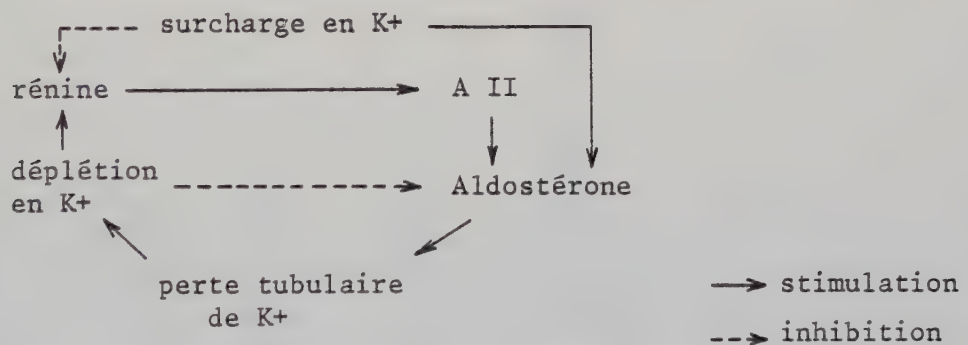
#### 4. Régulation de la sécrétion (70, 71, 89, 114)



- l'ACTH est un stimulus indiscutable, mais de courte durée, d'intensité variable et d'importance secondaire (89).

Les deux grands stimuli de la biosynthèse de l'aldostérone sont :

- le système rénine-angiotensine : action stimulatrice de l'angiotensine II (cf ci-dessous), action rapide et très spécifique. La majorité des circonstances entraînant une libération de rénine s'accompagne d'élévation de l'aldostérone.
- le potassium qui possède une action totalement indépendante du SRA. Son action sur la sécrétion d'aldostérone est même opposée à son action sur la sécrétion de rénine : l'administration chronique de potassium tend à inhiber la sécrétion de rénine, alors qu'elle stimule la production d'aldostérone, c'est le contraire en cas de déplétion potassique chronique. Cet effet opposé du potassium sur la rénine et sur l'aldostérone permet d'expliquer la dissociation des valeurs de rénine et d'aldostérone dans certaines situations (dont le syndrome de Bartter).



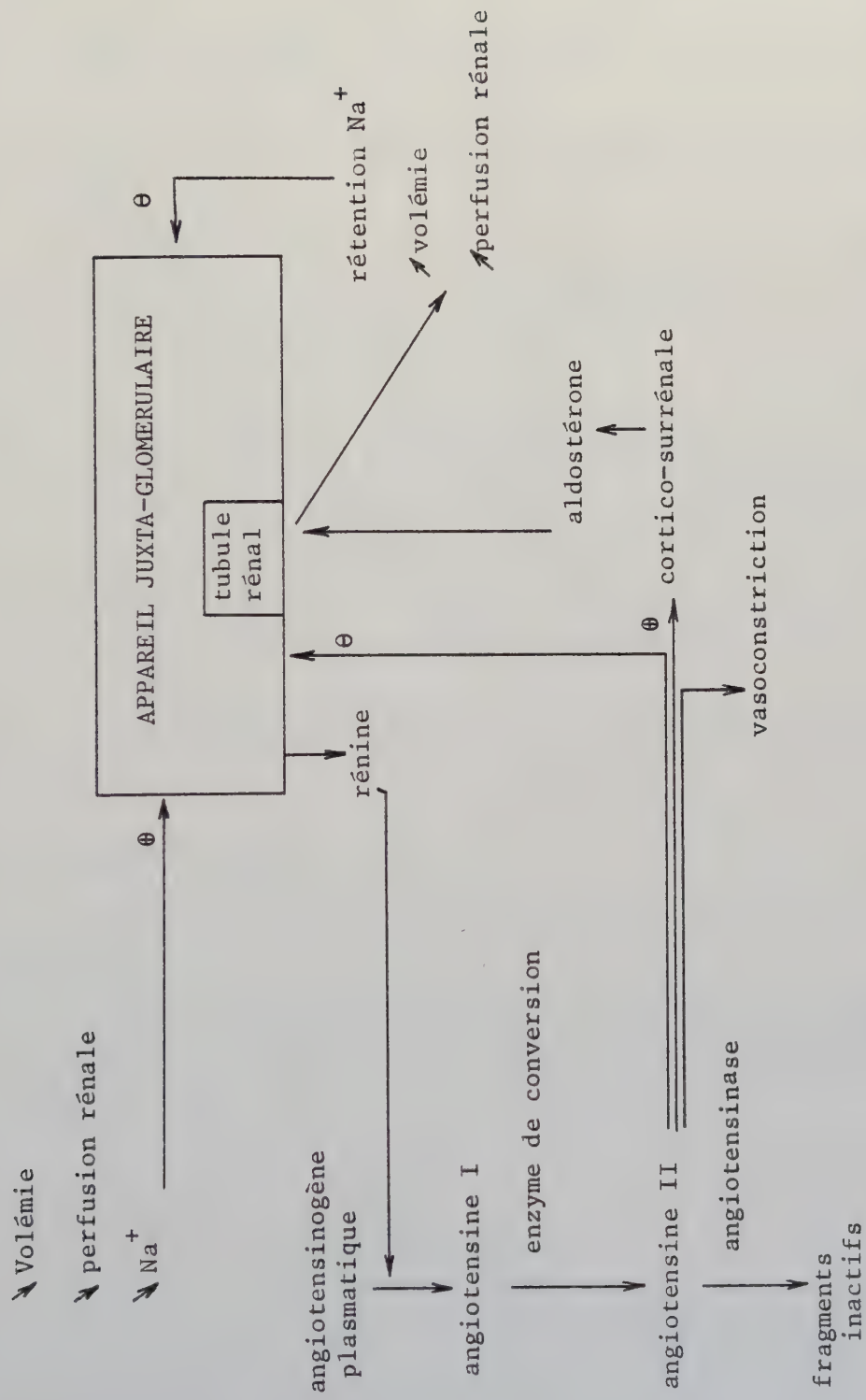
*d'après MULLER (89)*

#### 5. Le système rénine angiotensine

- La rénine : enzyme protéolytique sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. Celui-ci est situé dans l'espace compris entre les artérioles afférente et efférente, le glomérule et la partie du tube distal qui vient à son contact. L'appareil juxta-glomérulaire comprend plusieurs parties :
  - la macula densa, partie initiale du tube distal,







*d'après CLEMENTY (25)*



- . le lacis formé de cellules qui se prolongent dans le glomérule par les cellules mésangiales,
- . des cellules épithélioïdes au niveau de la paroi de l'artériole afférente surtout, qui contiennent des grains de sécrétion renfermant de la rénine. L'hypergranularité de ces cellules est présentée comme un indice d'hypersecretion de rénine (60).
- L'angiotensinogène : alpha 2 glycoprotéine d'origine hépatique qui libère, sous l'action de la rénine :
- L'angiotensine I : décapeptide qui donne l'angiotensine II, octapeptide, grâce à l'action de l'enzyme de conversion, de répartition ubiquitaire.

La stimulation de ce système est possible en trois points (89) :

- . les barorécepteurs de l'AJG : l'abaissement de la pression au niveau de la paroi de l'artériole afférente entraînerait une augmentation de la sécrétion de rénine (60),
- . la macula densa du tube contourné distal : la concentration sodée à ce niveau interviendrait dans la régulation de la sécrétion de rénine : mais les modalités et les finalités de cette intervention ne sont pas nettement déterminées (60) : une augmentation de la concentration en sodium au niveau de la macula densa pourrait entraîner une augmentation de la sécrétion de rénine pour certains auteurs (THUREAU : 130, une augmentation de la concentration de sodium au niveau de la macula densa triple le taux d'ARP, ce qui n'est pas le cas avec d'autres solutés), une diminution selon d'autres.
- . les récepteurs sympathiques  $\beta$  : la stimulation des nerfs rénaux ou la perfusion de noradrénaline augmente la sécrétion de rénine.

## II. La pompe à sodium (11, 109) :

Trois sortes de mouvements sont possibles au niveau de la membrane cellulaire :

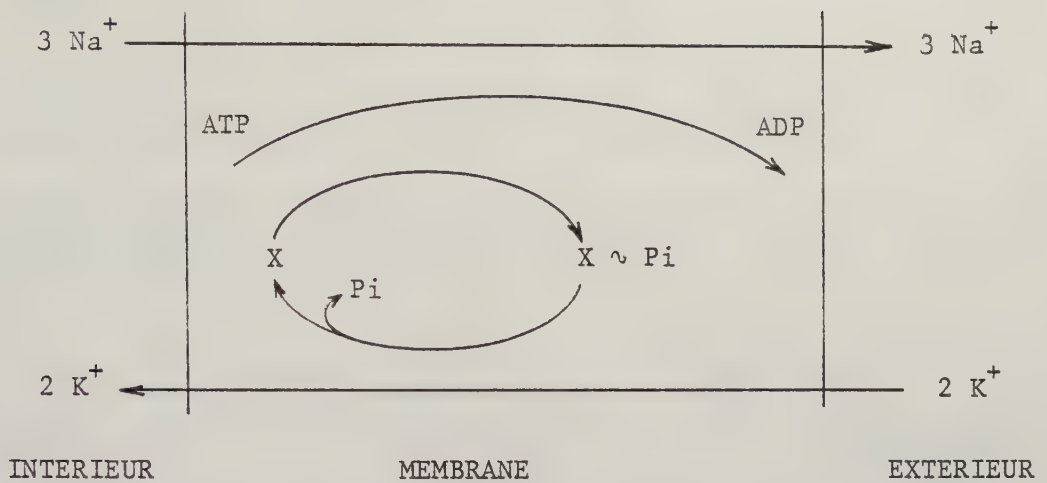
- la diffusion passive, conformément au gradient de concentration,
- l'"échange diffusion" : flux opposés concernant un même ion : Na-Na, K-K,
- le transport actif, par l'intermédiaire de la pompe qui seul nous intéresse ici.

### 1. Etude de la pompe à sodium :

- bilan global : sortie de 3 Na<sup>+</sup>  
entrée de 2 K<sup>+</sup>  
hydrolyse d'1 ATP



- mode de fonctionnement schématique :



"L'activation par l'ATP du transporteur X lui permet de prendre en charge 3 Na<sup>+</sup> dans le milieu intracellulaire et de les transférer à l'extérieur. Au retour ce transporteur activé capte dans le milieu extérieur 2 K<sup>+</sup> qu'il fait entrer dans la cellule. Il se retrouve alors désactivé à son état initial, et prêt à resservir" (109).

- les contingences énergétiques de la pompe :  
nécessité d'ATP dont l'énergie est utilisée grâce à l'action catalytique de la Na-K-ATPase sur la réaction :

ATP                  ADP                  Pi                  énergie libre

la présence de magnésium est nécessaire à cette action.

- les inhibiteurs de la pompe à sodium :  
l'ouabaïne, l'acide éthacrynique et l'édecrine, grâce à l'action desquels on peut distinguer deux types de pompe (sans que cette distinction ne corresponde actuellement à aucune entité anatomique ou moléculaire reconnue):
  - . pompe IA : la sortie du sodium est fonction de la présence de potassium extracellulaire, elle est inhibée par l'ouabaïne,
  - . pompe IB : la sortie du sodium nécessite la présence de sodium extracellulaire, elle est inhibée par l'ouabaïne,
  - . pompe II : la sortie du sodium nécessite la présence de sodium extracellulaire, elle est inhibée par l'acide éthacrynique.

## 2. Application au niveau du rein (109, 115) :

- au niveau du tubule proximal, la réabsorption du sodium est très importante : 98 % de sodium filtré. La réabsorption de l'eau lui est parallèle. La pompe à sodium n'a à ce niveau qu'un rôle partiel : les phénomènes de diffusion jouent un rôle majeur.
- au niveau de l'anse de Henlé, grâce à l'imperméabilité à l'eau de la branche ascendante, et au système de multiplication par contre courant, se crée le gradient cortico-papillaire dont le rôle est



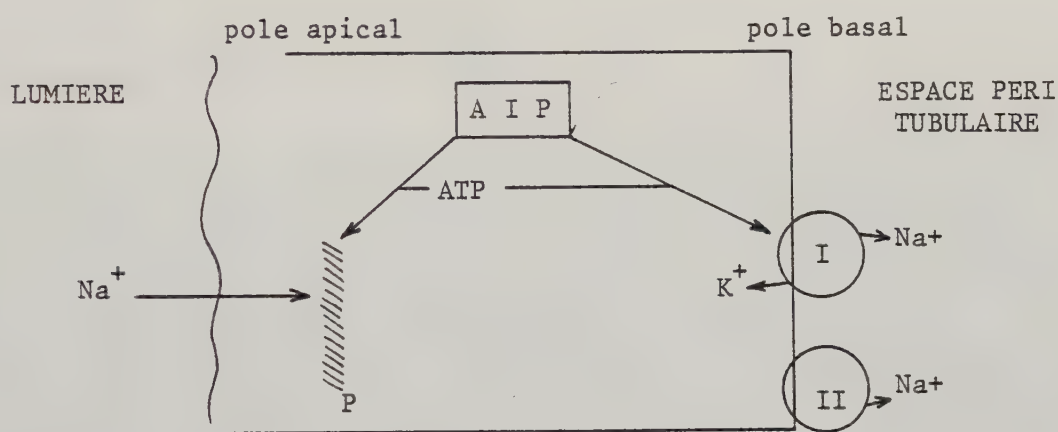


capital et permet la concentration des urines.

La pompe à sodium joue un rôle important à ce niveau ; l'activité de la Na-K-ATPase est stimulée par le sodium intra-luminal.

Un transfert actif de chlore a été décrit également à ce niveau, qui serait pour certains auteurs un élément déterminant des mouvements du sodium au niveau de l'anse ascendante de Henlé.

- au niveau du tube contourné distal, la réabsorption du sodium s'effectue par échange avec  $K^+$  et  $H^+$  et le rôle de la pompe à sodium est là encore capital :



- I : pompe à Na de type I sensible à l'ouabaïne
- II : pompe à Na de type II sensible à l'acide éthacrynique
- AIP : aldostérone-induced-protein
- ATP : adenosine triphosphate
- P : permease

d'après SANN (109)

- actions hormonales :

l'aldostérone augmente la réabsorption du sodium  
l'excrétion du potassium

trois modes d'actions possibles : synthèse de l'AIP  
augmentation de production d'ATP,  
augmentation de l'activité de la Na-K-ATPase rénale.

Les prostaglandines (PG) auraient un effet natriurétique par inhibition de la Na-K-ATPase.

### III. Les prostaglandines (36, 83, 146) :

#### 1. Structure et métabolisme :

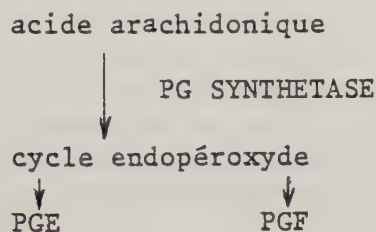
- structure : acides gras cycliques insaturés à 20 atomes de carbone dérivant tous du même squelette : l'acide prostanoïque





Les différentes PG diffèrent entre elles par la structure du cycle pentagonal, la configuration stéréochimique de certains carbones asymétriques de ce noyau, l'existence de doubles liaisons sur les chaînes latérales.

- biosynthèse : à partir de précurseurs (acides gras polyinsaturés) dérivés de l'acide linoléique :



Cette biosynthèse est très rapide et pratiquement ubiquitaire. Très abondantes au niveau de la sphère génitale, on les retrouve en quantité importante au niveau des reins, du corps thyroïde, du système nerveux central, du tube digestif. Au niveau des reins, la synthèse est presque exclusivement localisée au niveau de la médullaire (d'où le nom de médulline parfois donné aux PG d'origine rénale).

L'acide acétyl-salicylique et l'indométacine sont des inhibiteurs de cette synthèse (134).

- catabolisme : local : très important, ubiquitaire et très rapide, hépatique et pulmonaire : dégradation à ce niveau en un seul passage de 95 % des PG restantes (sauf les PGA). Les PG présentes dans l'urine sont donc presque exclusivement d'origine rénale, celles qui proviennent d'autres organes étant épurées au niveau pulmonaire avant de pouvoir arriver jusqu'aux reins.
- élimination biliaire et urinaire.
- mode d'action : probablement induction de modifications de transports ioniques au niveau des membranes.

## 2. Les effets cardio-vasculaires et rénaux (36, 73)

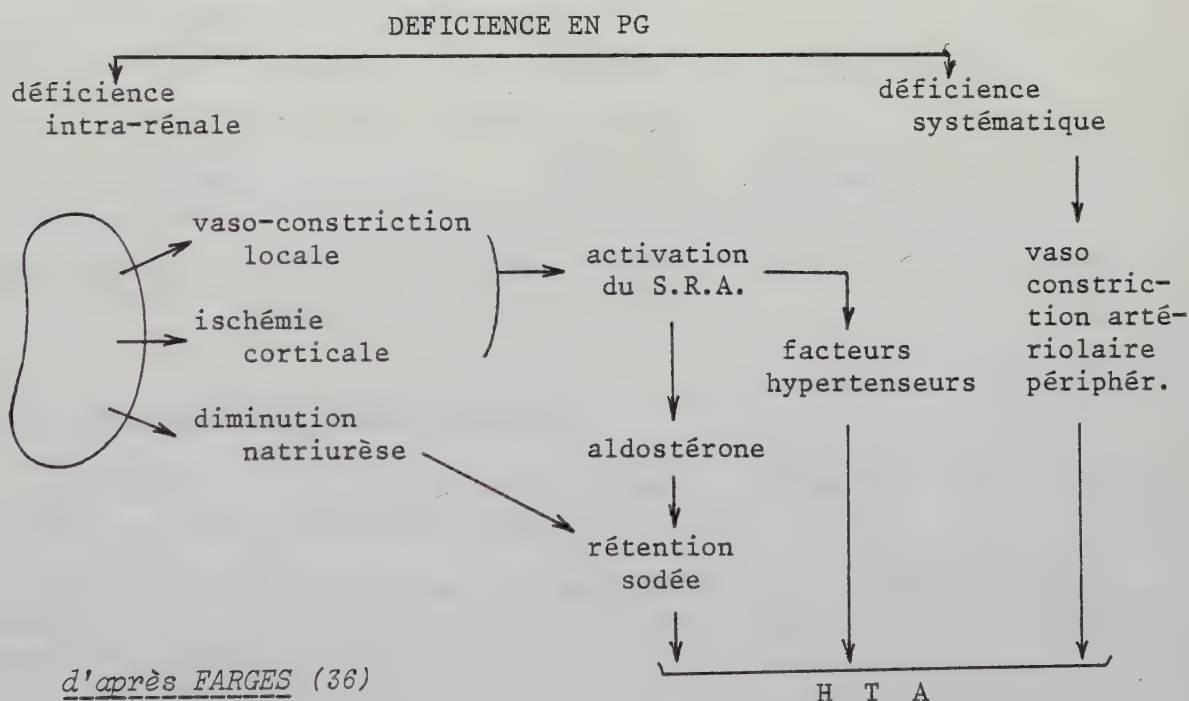
- Les PGE et les PGA entraînent une diminution de la tension artérielle par vasodilatation artériolaire distale. Le mécanisme de cette action est inconnu. Aussi bien chez l'homme (normal, normotendu) que chez l'animal, les injections régionales de PGE ou de PGA augmentent les flux vasculaires dans les territoires en cause : mésentérique, coronaire, rénal...

Mais il existe des différences entre PGE et PGA :

- . les PGE ont une action sur l'ensemble de la musculature lisse, contrairement aux PGA qui n'agissent qu'au niveau vasculaire,
- . l'action des PGE est immédiate, celle des PGA plus retardée,
- . enfin, contrairement aux PGE, les PGA, in vitro, diminuent nettement la consommation d'oxygène et l'activité de la Na-K-ATPase au niveau du rein.



- Notons que les PGF auraient au contraire une action vasoconstrictrice.
- Au niveau du rein, comme ailleurs, les PG entraînent une augmentation du flux sanguin et assurent la régulation de la vascularisation artériolaire rénale avec un double effet diurétique et natriurétique. Mais les nombreux travaux effectués sur la localisation exacte et le mode d'action des PG sont trop contradictoires pour qu'on puisse en retenir des précisions définitives supplémentaires. Il semble que PGE et PGA induisent une augmentation de l'excrétion du sodium et de l'eau, avec augmentation de la clairance de l'eau libre et de la clairance osmolaire, sans variation significative de la filtration glomérulaire. Il semble que la PGE2 soit à ce niveau plus puissante que la PGA2.
- Enfin, il semble que les PG (la PGA circulante surtout d'après LEE, 73) puissent avoir un rôle anti-hypertenseur chez les sujets normotendus, en interférence avec le S.R.A. et l'aldostérone ; les PGA seraient de plus inhibitrices de la sécrétion de rénine (68).



#### IV. L'hypokaliémie chronique et ses conséquences rénales (1, 107)

- Les lésions histologiques secondaires à une kaliopénie portent essentiellement sur le tubule proximal qui présente des lésions de vacuolisation, parfois même de nécrose. On constate souvent des lésions minimes des tubes distaux et collecteurs, un oedème et une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel.





- Les modifications du fonctionnement glomérulaire sont minimales avec diminution modérée des clairances de l'urée, de la créatinine, de l'inuline et modeste augmentation du taux d'urée sanguin.
- Les fonctions tubulaires sont plus gravement atteintes avec :
  - . altération du pouvoir de concentration des urines et diabète insipide pitressino résistant, par diminution de la réabsorption de l'eau libre, puis diminution de la clairance osmolaire ;
  - . insuffisance de régulation de l'équilibre acide-base avec iso acidurie (par augmentation de la réabsorption des bicarbonates et augmentation de la production d'ammoniaque) ;
  - . trouble de la réabsorption du sodium avec isonatriurie : augmentation de la réabsorption du sodium et cette rétention sodée augmente avec la déplétion potassique (cette augmentation est liée au niveau du tubule proximal à l'augmentation de la réabsorption des bicarbonates), mais en même temps, malgré les restrictions sodées, existence d'une perte de sel obligatoire ;
  - . on a évoqué la possibilité d'hyper-amino-acidurie, d'hyper phosphaturie et de fuite rénale du magnésium.
- Plus accessoirement, on peut constater :
  - . une protéinurie modérée, le plus souvent de type tubulaire,
  - . une leucocyturie sans infection urinaire.
- Enfin, la sécrétion de rénine est augmentée, indépendamment de l'état du métabolisme sodé.

Parallèlement, la déplétion potassique entraîne un hypo aldostéronisme indépendant de la rénine et du régime sodé.

#### B. LE DETERMINISME DU SYNDROME DE BARTTER :

Il s'agit d'une affection génétiquement transmise dont l'hérédité semble être de type autosomique récessif. En effet :

1. La maladie peut être sporadique ou familiale : d'après ROYER (104) il y aurait à peu près 50 % de cas familiaux avec atteinte de deux ou trois membres d'une même fratrie (2, 102, 127, 133, 137...).

Que la "maladie" atteigne un ou plusieurs membres de la fratrie, les autres frères et soeurs sont indemnes de tout symptôme pathologique (pour autant qu'ils aient été étudiés). Notons cependant le cas d'un petit garçon porteur d'un syndrome de Bartter rapporté par GREENBERG (56) dont la soeur présente une hypokaliémie, un hyperaldostéronisme et une diminution de la réponse vasculaire à l'angiotensine : ne présentant par ailleurs aucun trouble clinique, elle n'a pas été incluse par l'auteur dans son étude : il nous semble cependant qu'elle aurait probablement pu y trouver sa place.

Signalons aussi le problème posé par le cas de Bernard P., malade rapporté par MOREAU (87) puis par FRANCOIS (43) et SANN (108) : cet enfant est porteur d'un syndrome de Bartter associé à un hypercortisolisme.



me et à une protéinurie de type tubulaire curieusement retrouvée, avec les mêmes composantes électrophorétiques chez plusieurs membres (tous de sexe masculin) de sa famille : son frère, un grand père et deux grands oncles.

2. Le nombre de cas décrits est pratiquement identique dans les deux sexes (d'après LEITIEUNE (75) 51 % de femmes sur les 50 cas qu'il a rapportés).
3. Les parents sont toujours indemnes : le syndrome de Bartter n'a jamais été décrit dans plus d'une génération ; dans la très grande majorité des cas, ils ne présentent entre eux aucune consanguinité : quelques rares exceptions comme le cas d'un petit garçon né d'un inceste entre père et fille rapporté par SUTHERLAND (127).
4. Nous ne ferons que citer, sans plus de commentaires, le problème soulevé par quelques auteurs (58, 80, 139) de la plus grande fréquence et de la plus grande sévérité du syndrome de Bartter dans la race noire.

Toutes ces constatations faites par maints auteurs nous les retrouvons chez nos neuf malades :

- quatre filles et cinq garçons,
- tous nés de parents indemnes de toute pathologie rattachable au syndrome de Bartter, en bonne santé et de taille normale,
- les frères et soeurs de nos malades sont eux aussi en bonne santé et de taille normale,
- par ailleurs, trois cas appartiennent à la même famille : le frère Franck (1), sa soeur Annie (2) et leur "cousine germaine" Céline (3). Cette famille est d'ethnie gitane et la reconstitution d'un arbre généalogique (cf p. ) n'a pas permis de retrouver un proche degré de consanguinité dans chacun des couples parentaux.
- Tous les examens biologiques pratiqués chez les parents ou chez les frères et soeurs de nos malades (étude des flux sodés érythrocytaires des parents de Céline : 3, électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires des parents et de la soeur de Jocelyne : 5, ionogrammes plasmatiques, taux d'ARP et d'aldostéronémie pour les parents et le frère de Christophe : 7) se sont révélés normaux.

### C. PHYSIOPATHOLOGIE : HISTORIQUE

Le trouble primitif à l'origine du syndrome de Bartter a fait l'objet de très nombreuses hypothèses, et aucune, jusqu'à maintenant, n'a permis l'explication définitive de l'ensemble des symptômes présentés par ces malades.

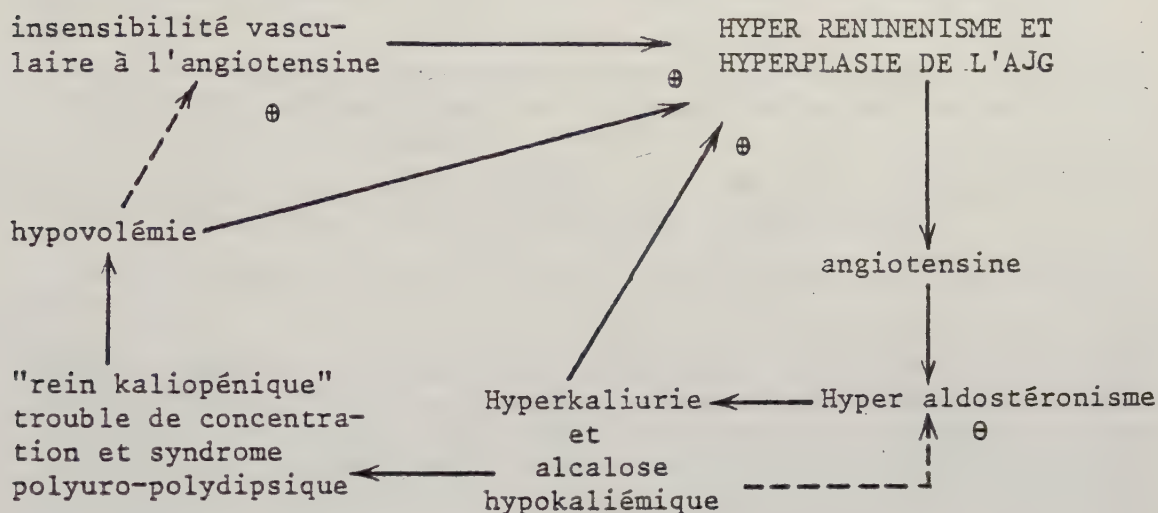
- I. Pour BARTTER, dans ses premières publications (6, 7), repris par certains auteurs (18, 123), le phénomène primitif est une anomalie de la paroi vasculaire avec diminution de la réponse à l'angiotensine.

1. Ce trouble est en effet très constamment retrouvé parmi tous les malades porteurs d'un syndrome de Bartter ; les doses d'angiotensine nécessaires pour augmenter la T.A. diastolique de 20 mm de mercure chez ces malades sont très élevées, toujours supérieure de cinq fois au moins la dose normale (et jusqu'à 32 fois chez nos malades).





Les différentes conséquences de cette anomalie s'enchaînent alors suivant le schéma :



Le trouble est auto-entretenu par l'hypovolémie déclenchée, qui majore l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine, et entraîne hypersécrétion de rénine et d'aldostérone. De même, l'hypokaliémie majore encore, par une action directe, l'hyper-réninisme, alors qu'elle entraîne au contraire une diminution de l'hyperaldostéronisme : ce qui pourrait expliquer la dissociation relative presque constamment constatée entre une augmentation majeure de l'ARP et un hyperaldostéronisme beaucoup plus modéré souvent au voisinage des limites supérieures de la normale.

## 2. Les critiques apportées à cette théorie sont nombreuses :

### a. L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine n'est pas un phénomène spécifique :

- plusieurs auteurs (55, 62, 128) ont constaté une diminution de la réponse vasculaire aussi à la noradrénaline (d'autres auteurs cependant, comme BRACKETT (17), ont constaté une réponse normale).
- comme le rapporte entre autres IMAI (62), l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine n'est qu'un phénomène secondaire puisqu'on le rencontre aussi chez des malades porteurs d'hypertension artérielle maligne, de cirrhose avec ascite, ou d'autres états de déplétion sodée (IMAI rapporte que pour SILAH (119) il pourrait y avoir un "phénomène d'échappement (tachyphyllaxie)": la réponse à l'angiotensine serait inversement proportionnelle au taux d'ARP, et la diminution de réponse observée pourrait être due à une "accoutumance" aux taux élevés et prolongés d'angiotensine II circulante). Il est à noter cependant que les taux "hypertenseurs" d'angiotensine sont très significativement plus élevés chez les malades porteurs d'un syndrome de Bartter que dans tous les autres cas.
- certains auteurs (54, 55) parviennent à rétablir une sensibilité vasculaire à l'angiotensine pratiquement normale grâce à des perfusions d'albumine ou de sérum salé isotonique, ce qui semblerait impliquer une hypovolémie primitive à l'insensibilité vasculaire.





b. Selon le schéma ci-dessus, l'hypokaliémie serait un phénomène secondaire à l'hyperaldostéronisme, ce qu' a pu sembler confirmer l'efficacité (malheureusement relative et inconstante) du traitement par les spironolactones. Mais :

- lorsque l'hyperaldostéronisme est enrayé par des perfusions d'albumine ou des thérapeutiques par la dexaméthasone ou l' amino glutéthimide (55) l'hypokaliémie persiste ;
- la surrénalectomie subtotala (18, 128, 133) est inefficace à corriger l'hypokaliémie (sauf de façon très transitoire).

Il semble donc exister un autre facteur de fuite urinaire du potassium.

c. L'hyperaldostéronisme devrait entraîner une rétention sodée avec natriémie normale. Or, non seulement on constate très fréquemment chez ces malades une hyponatrémie (alors qu'ils sont par ailleurs en état de déplétion hydrique), mais encore certains présentent une fuite de sel urinaire et ce même avec des apports sodés et liquidiens corrects (SUTHERLAND, 127).

II. Nous passerons plus vite sur l'hypothèse soulevée par BRACKETT (17) devant la double constatation :

- . d'une certaine autonomie du système rénine angiotensine (cf par exemple, l'impossibilité dans les cas de BARTTER (6) GRENBORG (56) BRACKETT (17) de ramener à un taux normal la sécrétion ou l'excrétion d'aldostérone, par des perfusions d'albumine) ;
- . et de lésions histologiques au niveau du rein : hypertrophie des parois artériolaires et diminution de la lumière artériolaire.

L'auteur évoque alors la possibilité d'un hyperréninénisme primitif avec comme corollaire un hyperaldostéronisme et une hypokaliémie chronique. La diminution de sensibilité vasculaire à l'angiotensine serait due au phénomène d'échappement.

ARANT (2), à propos de deux frères, fait les mêmes constatations et conclut que les lésions artériolaires constatées chez les malades porteurs d'une hyperplasie de l'A.J.G sans HTA, bien que de signification non élucidée, pourraient être à l'origine de la relative autonomie du SRA, dans le syndrome de Bartter.

Mais :

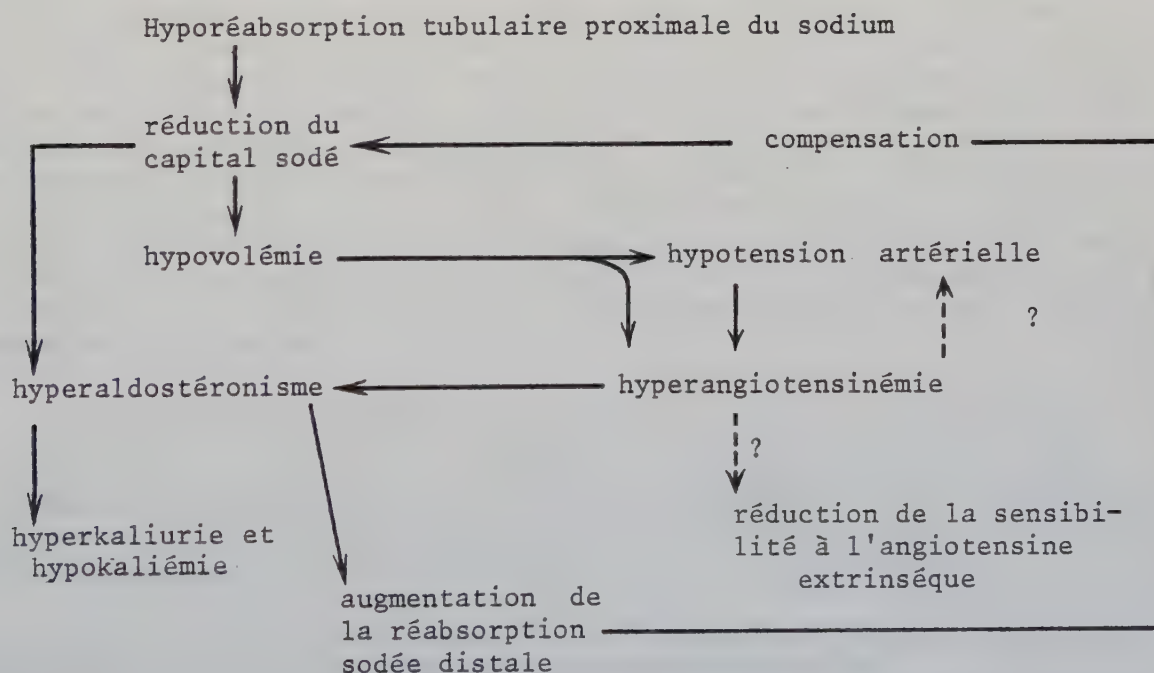
- ces lésions d'hypertrophie des parois artériolaires ont été retrouvées dans d'autres cas d'hypertrophie de l'A.J.G (ex : diarrhée chlorée congénitale : ces lésions sont attribuées par PASTERNAK, 92) à la vasoconstriction chronique induite par l'angiotensine en présence d'une hypovolémie). D'autre part, la diminution du diamètre de la lumière artériolaire notée par BRACKETT (17), entraînant diminution de la pression ou du débit sanguin et donc hyperplasie de l'A.J.G, n'a jamais été retrouvée.
- il existe des cas de tumeurs de l'A.J.G, avec hyper réninénisme et hyperaldostéronisme : ils sont caractérisés par une hypertension artérielle majeure (28, 100). Il n'y a jamais d'HTA dans les syndromes de Bartter.



- l'autonomie de l'hyper réninénisme est très relatif puisque le taux d'ARP reste sensible au stimulus très physiologique qu'est l'orthostatisme, diminue après charge en Na (66, 137), après expansion volémique (9), augmente sous régime désodé... Il en est de même pour les variations de l'aldostéronémie (142) (ce que nous avons d'ailleurs tout à fait retrouvé chez nos malades).
- les mêmes critiques réfutant la simple séquence : hyperaldostéronisme → hypokaliémie dans le syndrome de Bartter, faites à propos de l'hypothèse 1, peuvent être reprises ici.

III. De nombreux auteurs ont évoqué la possibilité d'un trouble de la réabsorption tubulaire du sodium. En effet, ces malades porteurs d'un syndrome de Bartter présentent très souvent : une importante avidité pour le sel, une hyponatrémie, et on constate, chez certains, une perte de sel urinaire. Si tous les malades ne présentent pas (même avec un régime désodé) cette fuite de sel urinaire, ce serait grâce à des variations dans la gravité de l'atteinte tubulaire et/ou fonction de l'efficacité de l'aldostérone à combattre cette fuite de sel (133). L'insensibilité vasculaire à l'angiotensine serait due soit au phénomène de tachyphylaxie déjà cité, soit à l'hypovolémie chronique secondaire à la fuite de sel.

CANNON (20) est l'un des premiers à évoquer la possibilité d'un trouble de réabsorption du sodium, au niveau du tubule proximal, qui entraînerait une augmentation de la concentration ou du débit de sodium dans l'urine distale et (par l'intermédiaire de la macula densa, organe récepteur sensible) une stimulation de la sécrétion de rénine et d'aldostérone.







En fait l'observation de CANNON (20) est très particulière dans la mesure où elle s'appuie sur la constatation d'anomalies histologiques (de type atrophique) de la macula densa : toute lésion de cette dernière entraînerait un dérèglement dans l'équilibre balance sodée - S.R.A., et une hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire. SUTHERLAND (127) pense que les lésions atrophiques constatées par CANNON pourraient être secondaires à une hyperstimulation chronique (alors que CANNON les rattachait à une maladie acquise peut être périnatale, ce qui serait difficilement compatible avec le caractère génétiquement transmis du syndrome de Bartter). Il remarque, en effet, chez ses quatre malades, que les macula densa ne sont hyperplasiées que associées à des glomérules matures présentant une hyperplasie de l'AJG.

FANCONI (35) souscrit à l'hypothèse d'un trouble primitif de la réabsorption tubulaire du sodium (entraînant une hypovolémie et donc une stimulation du S.R.A.) en remarquant chez l'un de ses malades, l'existence, depuis la naissance, d'un trouble de concentration urinaire et d'une hypercalciurie, alors que l'hypokaliémie n'apparaît qu'à l'âge de cinq ans : la "tubulopathie" ne saurait donc, en ce cas, être secondaire à l'hypokaliémie et c'est donc le trouble tubulaire qui est primitif.

Enfin de nombreuses épreuves de perfusion d'albumine, de dextran, de sérum salé isotonique parvenant à diminuer l'ARP et/ou l'aldostérone, les variations du taux d'ARP avec l'orthostatisme, montraient clairement le rôle du facteur volémie dans la genèse des symptômes du syndrome de Bartter. L'hypovolémie expliquait, d'autre part, l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine.

Plusieurs auteurs situent ce trouble de réabsorption du sodium au niveau du tubule proximal (20, 55, 127). Pour CHAIMOVITZ (21) et FUJITA (46), il s'agirait d'un défaut du mécanisme de transport au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Pour WHITE (141) enfin, qui constate une mauvaise régulation de l'excrétion sodée puisque sous charge en sel l'excrétion urinaire de sodium est bien supérieure à la normale et ce, en dépit d'une hypovolémie et d'un hyperaldostéronisme, le trouble se situerait "au delà du tubule proximal" : il constate en effet l'intégrité fonctionnelle du tubule proximal avec un taux de réabsorption maximum du glucose normal, de même qu'une réabsorption parfaitement normale des bicarbonates (ce qui n'est, là encore, pas une constatation constante : le malade de TOMKO (131) par exemple, présente une fuite urinaire de bicarbonates).

Nous citerons seulement l'hypothèse de BIAVA (13) qui a observé en microscopie électronique l'existence de shunts entre glomérule et tubule distal. De tels "trous" permettraient effectivement une fuite hydro-sodée, mais comme le fait remarquer SUTHERLAND (127), il devrait exister en ce cas un syndrome complet de Toni-Debré-Fanconi. De plus de telles communications n'ont jamais été à nouveau constatées.

Cette théorie d'un trouble de la réabsorption urinaire du sodium ne permet pas d'expliquer tous les phénomènes constatés :

- nous avons déjà dit que de nombreux malades ne présentaient ni hypo natrémie, ni fuite urinaire de sel, même sous régime désodé prolongé (ce qui est, parmi d'autres, le cas de huit de nos malades sur neuf !).





Notons de plus que l'on constate le plus souvent une inflation du sodium corporel, ce qui ne paraît pas bien compatible avec une fuite de sodium initiale.

- les épreuves de charge en NaCl, le traitement par apport de NaCl, le régime spontané de ces malades qui présentent très constamment une singulière avidité pour le sel, ne suffisent pas à normaliser les symptômes biologiques (et a fortiori cliniques) qu'ils présentent.
- si l'hyperaldostéronisme est compensateur d'une fuite sodée, la surrenalectomie (et les anti-aldostérone) devraient augmenter la fuite du sel et donc aggraver les symptômes : ce qui n'est pas le cas (ex : TAKAYASU, 128).
- MODLINGER (86), grâce au propranolol parvient chez son malade à diminuer le taux d'ARP, le taux d'aldostérone, faire disparaître la faim de sel, normaliser le volume urinaire et l'excrétion de sodium, la filtration glomérulaire restant inchangée (la kaliémie aussi !). Les troubles du volume sanguin sont donc pour lui secondaires à l'hyper-réninénisme et non l'inverse. (Ajoutons là qu'il rappelle alors le rôle natriurétique et diurétique de l'angiotensine à fortes doses chez le sujet normal : cet auteur évoque donc la possibilité du rôle propre de l'angiotensine II dans la genèse des troubles urinaires observés chez les malades porteurs de syndrome de Bartter).
- Enfin cette théorie fait, là encore, de l'hypokaliémie un phénomène secondaire à l'hyperaldostéronisme et nous avons déjà vu que ce dernier ne pouvait en être tenu pour l'unique responsable ; d'où la nécessité d'envisager un trouble de la réabsorption du potassium associé (133).

IV. TRYGSTADT (133) situerait un éventuel trouble de la réabsorption du potassium au niveau du tubule proximal. Pour GODARD (54), il se localiserait plutôt au niveau du tubule distal.

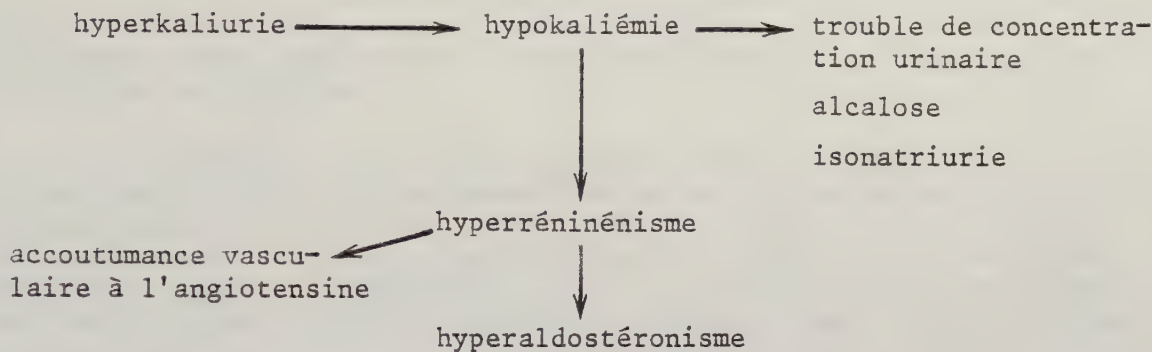
Quoi qu'il en soit, il semble logique d'évoquer un trouble primitif de la réabsorption tubulaire du potassium chez ces malades qui présentent constamment hypokaliémie et hyperkaliurie. Nous avons déjà dit plusieurs fois qu'elles ne peuvent être uniquement secondaires à l'hyperaldostéronisme.

De plus, pour WILLIAMS (142), l'hypokaliémie ne peut non plus être secondaire à une diminution de la réabsorption proximale du sodium, la kaliurèse demeurant inchangée sous charge sodée.

Enfin, pour GODARD (54), le sodium ne peut être le seul facteur de l'hyper-réninénisme, et il nous montre, chez ses malades, le rôle du potassium dans l'hypersécrétion de rénine, indépendamment de l'état de la balance sodée. Nous avons déjà dit que cette action stimulante de la sécrétion de rénine par l'hypokaliémie, opposée à son action sur le cortex surrénal, permettrait en outre d'expliquer la dissociation entre un taux d'ARP extrêmement élevé ( $\times 10$  à  $30$ , et plus) et un hyperaldostéronisme beaucoup plus modéré ( $\times 50\%$ ). Pour GODARD, la charge en sodium augmente cette dissociation en augmentant les échanges Na-K urinaires et donc l'hypokaliémie. Ceci permettrait d'expliquer la difficulté qu'il y a à corriger l'hypokaliémie par les charges en potassium qui entraînent une stimulation de l'aldostérone et majorent donc la fuite urinaire du potassium.



La séquence physio-pathologique, d'après ROYER (103) serait donc la suivante :



Il n'existe malheureusement aucune preuve d'un trouble tubulaire de réabsorption du potassium. De plus :

- cette théorie n'explique aucun des troubles du métabolisme du sodium dont il a été parlé ci-dessus et donc l'existence bien qu'inconstante, ne peut être niée.
- enfin, malgré des apports importants et prolongés en potassium, qui entraînent souvent une correction au moins partielle de l'hypokaliémie, il reste impossible dans la majorité des cas, de ramener l'ARP à une valeur normale (145) et de corriger l'ensemble des symptômes cliniques et biologiques du syndrome de Bartter.

V. Citons l'hypothèse de MACE (81) qui observe dans le cas d'un nourrisson de quelques mois, porteur d'un syndrome de Bartter "grave" avec stagnation pondérale, crises de déshydratation, hypotonie importante, l'existence d'une importante diminution du magnésium intracellulaire musculaire (en dépit d'une magnésémie normale) et qui améliore considérablement l'état clinique de l'enfant par importante supplémentation magnésienne. Cet auteur suggère donc le rôle de cet ion dans la genèse des troubles présentés par son malade.

SANN (108) rappelle d'ailleurs à propos de Bernard P. qui présentait une hypomagnésémie, que l'on peut observer des fuites rénales de magnésium dans des déplétions potassiques chroniques avec hyperkaliurie d'origine diverse.

VI. C'est en 1972 que GARDNER (50), étudiant à partir de huit malades porteurs d'un syndrome de Bartter, les flux érythrocytaires actifs de sodium distingue deux groupes de malades :

- six malades (type I) présentent une augmentation du sodium intra-érythrocytaire, une diminution des flux de sortie du sodium avec un flux d'entrée pratiquement normal ;
- deux malades (type II) ne présentent au niveau de leurs globules rouges aucune anomalie des flux sodés. A ce même groupe se rattachent des malades porteurs d'un hyperaldostéronisme d'une autre origine.





De plus cet auteur retrouve des anomalies de même type dans la famille des malades.

Il évoque donc la possibilité d'un trouble membranaire du transport du sodium, génétiquement transmis. L'auteur n'établit aucune correspondance entre ces constatations biologiques et les symptômes présentés par ses malades.

Ces anomalies ne sont pas exactement superposables à celles constatées par GALL (47) qui constate chez un malade une augmentation du sodium intracellulaire avec augmentation de l'entrée et de la sortie de cet ion dans la cellule (GARDNER note d'ailleurs que, d'après les résultats de GALL, le flux sodé de sortie du sodium serait supérieur au flux d'entrée, ce qui se concilierait difficilement avec une augmentation de la concentration intracellulaire).

Ce trouble du transport du sodium pourrait être à l'origine du syndrome de Bartter, exclusivement, ou bien encore associé à un autre trouble dans la genèse de ce syndrome.

VII. C'est en 1976 que WEBERCKNOES (135) puis FICHMANN (39), suivis par de nombreux auteurs, décrivent à propos de malades porteurs de syndrome de Bartter, une augmentation du taux des prostaglandines sanguines et urinaires de la série A et E (39), E (8, 51, 59), A et E surtout, mais aussi B et F (122).

WEBERCKNOES (135), à partir des données suivantes :

- constatation d'une natriurèse augmentée chez les malades porteurs d'un syndrome de Bartter,
- connaissance des effets vasodilatateurs et natriurétiques des prostaglandines,
- constatation chez son malade d'une hyperplasie des cellules médullaires interstitielles du rein, connues pour être à l'origine de la sécrétion des PG rénales,
- efficacité chez ce même malade d'un traitement par l'indométacine, connu pour être un inhibiteur de la prostaglandine synthétase,

cet auteur, à partir de ces données, émet donc l'hypothèse d'un "hyperprostaglandinisme" à l'origine du syndrome de Bartter.

FICHMANN (39) reprend cette hypothèse. Il réfute à cette occasion la théorie de MODLINGER (86) de l'action inhibitrice du propranolol sur la sécrétion de rénine et suggère (étant donné qu'une stimulation adrénér-gique augmente la synthèse des PG) que l'action du propranolol passe par l'inhibition de la synthèse de PG.

GILL (51) insiste sur l'action stimulatrice directe de la sécrétion de rénine par les PG, avec une action directe possible aussi au niveau de l'aldostérone.

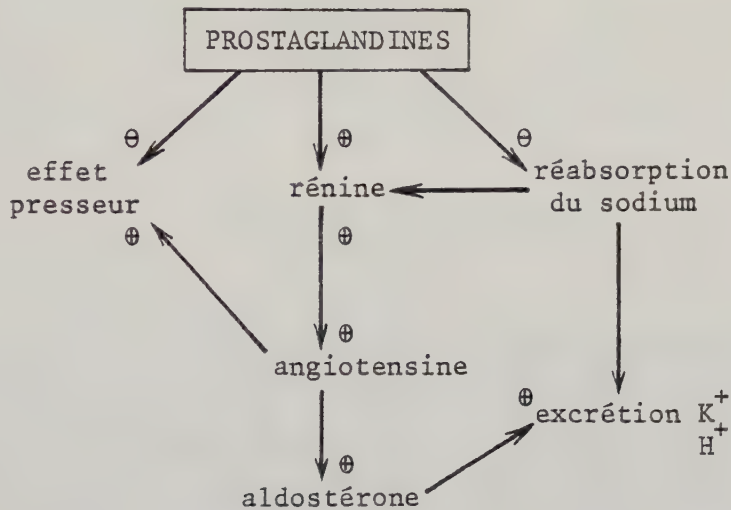
SMILEY (122) enfin plaide en faveur d'une hypersécrétion primitive de PG, à l'origine du syndrome de Bartter, en s'appuyant sur deux constatations faites sur sa malade :





- "l'expansion volémique aiguë par soluté salé supprime l'ARP aux valeurs presque normales, tandis que la PGA plasmatique reste considérablement élevée,
- l'application aiguë de l'indométacine fait diminuer les PGA et les PGB rénales sans modifier l'ARP. Il faut donc un temps beaucoup plus prolongé pour que la réplétion volémique puisse avoir lieu pour inhiber la sécrétion de rénine".

Le rôle des prostaglandines dans la physiopathologie du syndrome de Bartter peut être ainsi schématisé :



d'après MC GIFF (84) modifié

L'origine de l'hypersécrétion de PG est encore assez mal connue : pour GILL et BARTTER (53) celle-ci pourrait être secondaire à l'hypokaliémie ou à la diminution du potassium autour ou dans les cellules sécrétrices (ou secondaire à un tout autre mécanisme, comme par exemple l'augmentation du flux de chlore au niveau de la macula densa).

A la suite des travaux de DÜSING (34bis) et FERRIS (38) qui montrent la diminution du taux de prostaglandines et la diminution de leur synthèse à partir de l'acide arachidonique dans des milieux pauvres en potassium, nous retiendrions d'autant plus volontiers le rôle de l'hypokaliémie à l'origine de l'hypersécrétion de prostaglandines que cette hypothèse aurait le mérite de donner une explication uniciste aux troubles du syndrome de Bartter (cf schéma p.153).

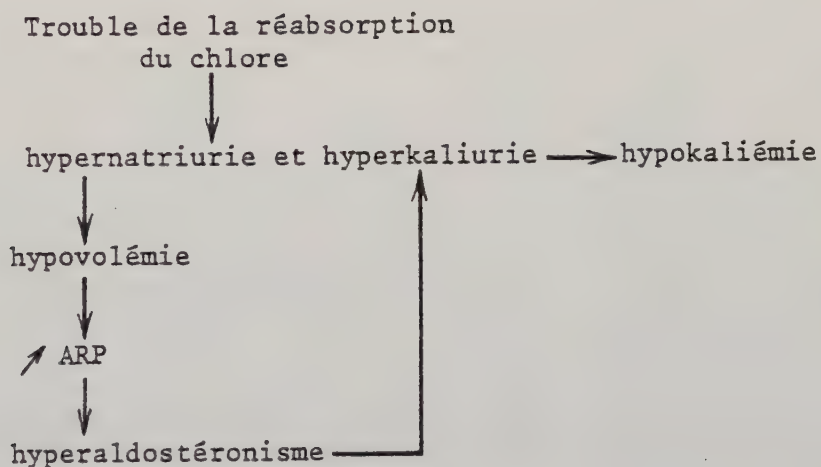
En effet, l'existence d'un hyperprostaglandinisme chez les malades porteurs d'un syndrome de Bartter semble indiscutable. L'efficacité du traitement par l'indométacine (ou d'autres inhibiteurs de la synthèse des PG) sur les symptômes cliniques et biologiques du syndrome de Bartter est l'un des arguments importants apporté au rôle pathogénique des PG dans ce syndrome (8, 59).

Mais il semble difficile d'admettre que cette hypersécrétion soit le phénomène primitif et unique à l'origine de ce syndrome. Nous verrons



plus loin que si l'indométacine est bien efficace à ramener le taux des prostaglandines dans les limites de la normale, son efficacité thérapeutique sur le syndrome de Bartter est plus partielle. Il semble donc difficile d'expliquer la symptomatologie du syndrome de Bartter sans qu'existe un trouble tubulaire de réabsorption du potassium, primitif à l'hyperprostaglandinisme : ce dernier n'étant qu'un élément supplémentaire (mais très important) des enchainements physiopathologiques aboutissant au syndrome de Bartter (cf schéma p.153).

VIII. C'est KURTZMAN (69) qui, le premier, a évoqué l'hypothèse très séduisante d'un trouble de la réabsorption tubulaire du chlore reposant sur la mise en évidence d'un transport actif du chlore au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé : toute perturbation de ce mécanisme entraînerait une fuite urinaire de NaCl et de KCl avec hypokaliémie et hyperaldostéronisme secondaire majorant l'hypokaliémie préexistante.



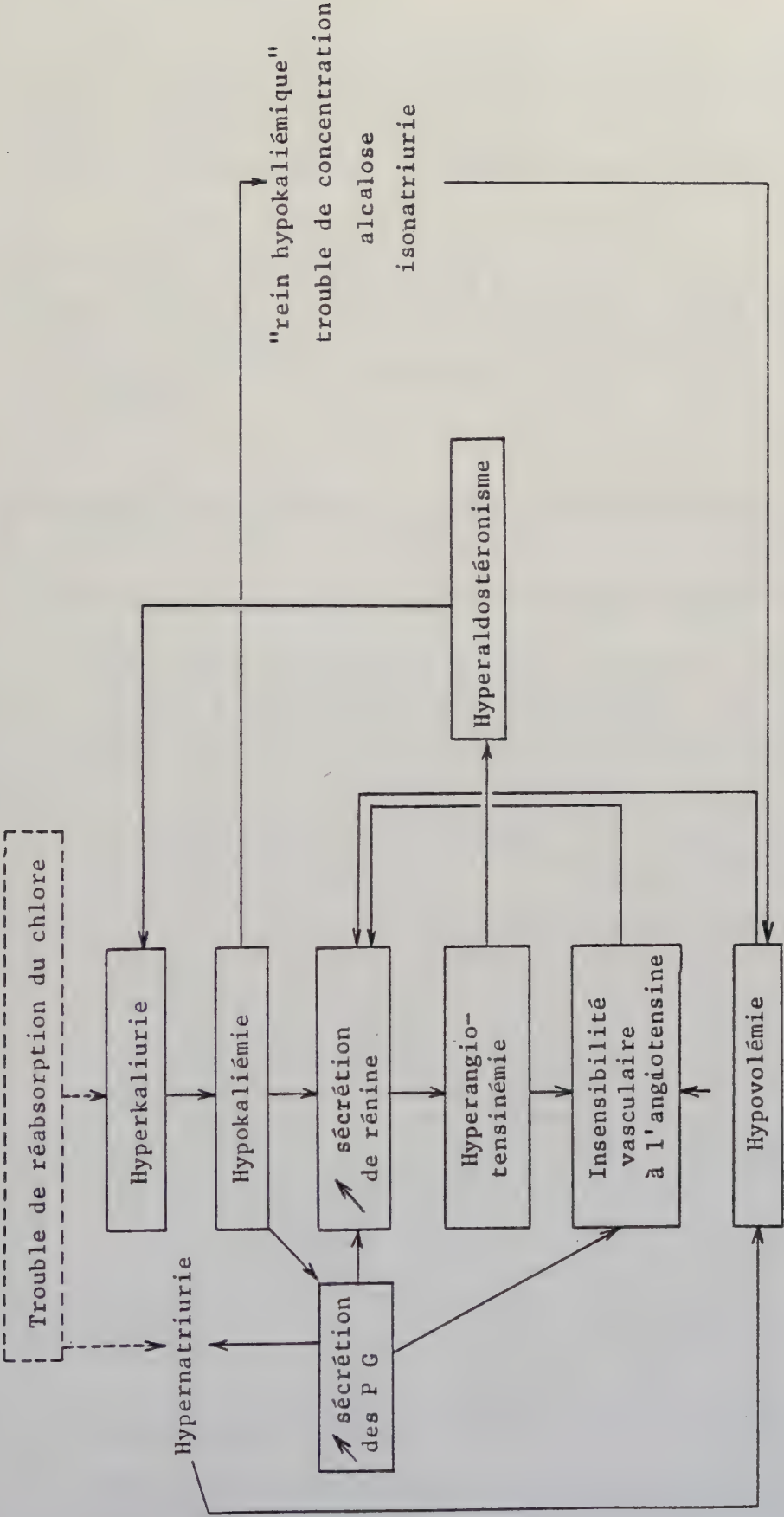
Cette théorie permet en quelque sorte "d'uniciser" et donc de réunir tous les arguments en faveur d'une fuite urinaire du sodium et d'une fuite urinaire du potassium. Notons de plus que l'hypochlorémie est fréquemment notée au cours du syndrome de Bartter (cf p.120) et que les enfants qui mangent le sel à pleine poignée absorbent du chlorure de sodium !

Cette hypothèse a récemment été reprise par GILL et BARTTER (52) qui comparent les excrétions urinaires de sodium et de potassium, et les clairances de l'eau libre et du chlore, dans deux groupes de malades : les uns porteurs d'un syndrome de Bartter, les autres vomisseurs chroniques qui présentent une hypokaliémie, une augmentation de l'ARP et de l'aldostérone, une résistance vasculaire à l'A II et une augmentation des PGE.

A partir des résultats obtenus, ils suggèrent un trouble au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où se forme l'eau libre grâce à la réabsorption du chlore ; et ils montrent que, chez les malades porteurs d'un syndrome de Bartter, ce trouble serait indépendant des prostaglandines (étude faite avant, puis sous traitement par un inhibiteur de la synthèse des PG), mais à l'origine de l'ensemble des symptômes présentés dont l'hyperprostaglandinisme.







- SCHEMA DES SEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU SYNDROME DE BARTTER -



En conclusion de ce long chapitre de physiopathologie, nous avons essayé de résumer les principaux éléments du syndrome de Bartter, à partir de l'hyperkaliurie (primitive ou secondaire à un trouble de réabsorption du chlore) et de l'hypokaliémie qui lui est consécutive et qui entraîne une hypersécrétion de prostaglandines : schéma p.153.

Il nous faut cependant enfin envisager l'éventualité que l'entité nosologique du syndrome de Bartter soit une entité discutable (et discutée ! tant qu'aucune explication pathogénique uniciste n'en sera définitivement admise) et que tous les malades décrits sont peut être porteurs de "maladies" différentes, ce que laisserait d'ailleurs assez facilement suggérer la diversité des caractères cliniques et biologiques que présentent ces malades.

#### D. RESULTATS DE NOS EPREUVES A VISEE PHYSIOPATHOLOGIQUE :

##### I. Exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone

###### 1. L'épreuve à l'angiotensine à débit constant (tableau V) :

Elle a été pratiquée chez six malades (1, 2, 3, 4, 6, 7) avec les résultats rapportés dans chaque observation et résumés dans le tableau p. 155. Elle nous permet de constater :

- l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine chez ces malades dont il a déjà été longuement question, et qui, sans être pathognomonique, est l'un des symptômes très constant et nécessaire au diagnostic de syndrome de Bartter.
- chez les six malades, l'absence de modifications significatives de la kaliémie et de la natrémie, et ce en dépit de
- variations importantes de l'ARP et de l'aldostéronémie ; on constate chez six malades (à une seule exception près : le dosage de T 120 de Hervé) une augmentation plus ou moins importante, mais très significative, du taux d'aldostéronémie, et une diminution parallèle de l'ARP. Nous avons peu de données chiffrées comparables pour le cas d'Alain (8), le seul de nos malades qui présente une fuite de sel urinaire patente. Notons seulement que chez lui aussi on constate une augmentation manifeste de l'aldostéronémie.

Le S.R.A. aldostérone semble donc bien fonctionner suivant la boucle physiologique normale (notons en particulier que sous perfusion d'angiotensine, l'aldostéronémie augmente bien, en dépit de l'hypokaliémie chronique), et l'action "feed back negative" de l'angiotensine sur la rénine est parfaitement respectée (110).

Notons enfin que l'on observe le même type de variation lors d'une même épreuve faite sous régime désodé chez Hervé (4) (cf p. 48).

- chez quatre malades (1, 2, 3, 6) la natriurie (exprimée en débit, ramenée à la créatinurie) n'enregistre aucune variation significative à la trentième minute mais diminue au temps T 120 de façon plus ou moins importante. Chez Hervé (4), bien qu'il n'y ait pas eu de dosage de la créatinine urinaire, on peut aussi retenir une diminution de la natriurie en l'absence de toute variation tensionnelle notable.



|                | <i>Natrémie</i><br>mEq/l                                                    | <i>Kaliémie</i><br>mEq/l | <i>ARP</i><br>ng/l/mn | <i>Aldo.</i><br>pg/ml | <i>Na/Créat.</i>                       | <i>K/Créat.</i>                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1.<br>Franck   | T <sub>0</sub> : 141<br>T <sub>30</sub> ' : 141<br>T <sub>120</sub> ' : 142 | 2<br>2<br>2,2            | 624<br>567<br>229     | 178<br>307<br>627     | 0,28<br>0,28<br>0,07                   | 0,11<br>0,11<br>0,10                    |
| 2.<br>Annie    | T <sub>0</sub> : 141<br>T <sub>30</sub> ' : 141<br>T <sub>120</sub> ' : 142 | 1,8<br>1,8<br>2          | 733<br>516<br>173     | 80<br>78<br>526       | 0,44<br>0,39<br>0,35                   | 0,07<br>0,06<br>0,18                    |
| 3.<br>Céline   | T <sub>0</sub> : 138<br>T <sub>30</sub> ' : 139<br>T <sub>120</sub> ' : 139 | 1,1<br>1,2<br>1,3        | 2462<br>2572<br>1731  | 540<br>530<br>800     | 0,06<br>0,06<br>0,03                   | 0,08<br>0,08<br>0,07                    |
| 4.<br>Hervé    | T <sub>0</sub> : 138<br>T <sub>30</sub> ' : 137<br>T <sub>120</sub> ' : 138 | 2,5<br>2,7<br>2,7        | 4927<br>2050<br>186   | 400<br>881<br>662     | μEq/mn<br>213,3<br>195<br>48<br>μEq/mn | μEq/mn<br>229,3<br>169<br>108<br>μEq/mn |
| 6.<br>Nathalie | T <sub>0</sub> : 137<br>T <sub>30</sub> ' : 136<br>T <sub>75</sub> ' : 136  | 2,7<br>2,2<br>2,5        | 271<br>275<br>223     | 96<br>126<br>782      | 0,32<br>0,25<br>0,25                   | 0,09<br>0,10<br>0,08                    |
| 7.<br>Christ.  | T <sub>0</sub> : 138<br>T <sub>60</sub> ' : -<br>T <sub>120</sub> ' : 139   | 1,5<br>-<br>1,6          | 967<br>-<br>764       | 130<br>-<br>522       | -<br>0,32<br>0,95                      | -<br>0,34<br>1,12                       |
| 8.<br>Alain    | T <sub>0</sub> : 140<br>T <sub>15</sub> ' : 138                             | 2,8<br>2,8               | -<br>-                | 139<br>>600           |                                        |                                         |

- Tableau V : PERFUSION D'ANGIOTENSINE -





Sauf chez Hervé (4) on n'enregistre pas de variations significatives de la kaliurèse.

Il semble donc que contrairement à ce qu'avait proposé certains auteurs (86), l'angiotensine II à fortes doses ne puisse être incriminée d'un rôle natriurétique, et que la natriurèse évolue bien conformément aux variations de l'aldostéronémie (d'où le temps de latence observé).

## 2. Perfusion d'un antagoniste de l'angiotensine II : la saralazine

Pratiquée chez Hervé (4) (cf p.49), elle permet de constater :

- l'absence de variations tensionnelles significatives,
- une importante augmentation de l'ARP (x 10) et une diminution de l'aldostéronémie ( : 2),
- une petite chute de la natrémie et une légère augmentation de la natriurèse (1 % → 1,6 %).

SANN et DAVID (112) ont réalisé la même épreuve chez Bernard P..., malade dont nous avons déjà parlé : cet enfant porteur d'un syndrome de Bartter présente une fuite urinaire de sodium. Chez lui la perfusion de saralazine a entraîné :

- . une chute de la T.A.,
- . une augmentation de l'ARP (x 2) et une diminution de l'aldostéronémie (: 2),
- . une très légère augmentation de la natriurèse (3,3 % → 3,8 %).

De ces expériences, les auteurs ont conclu à :

- l'interdépendance de type physiologique des éléments du SRA aldostérone déjà notée plus haut, avec en particulier, le rôle de l'angiotensine II dans le maintien de l'hyperaldostéronisme, rôle cependant non exclusif : l'aldostéronémie ne tend pas à une valeur nulle ;
- le rôle de l'angiotensine II dans la maintenance de la T.A. chez Bernard P... : l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine ne serait donc pas un phénomène absolu ;
- l'absence de rôle de l'angiotensine II dans la natriurèse, cette dernière est même plutôt augmentée (chez les deux malades) lorsque l'angiotensine est inhibée.

## II. Mesure des flux érythrocytaires du sodium et du potassium :

Dans sa thèse, BERNARD (11) étudie les flux sodés de trois malades porteurs d'un syndrome de Bartter : Bernard P..., Jocelyne (5) et Alain (8). Il constate :

- . chez Bernard P... et Jocelyne, des coefficients d'entrée et de sortie du sodium pratiquement normaux,
- . chez Alain, une augmentation très significative de ces coefficients.



Il existerait donc, d'après lui, deux types de syndrome de Bartter (qui ne se recoupent pas avec les deux types isolés par GARDNER (cf p.149).

- un type avec aldostérone normale,  
pas de perte de sel,  
des coefficients d'entrée et de sortie fractionnelle du sodium normaux ;
- un type avec hyperaldostéronisme,  
perte de sel,  
des coefficients augmentés.

Il nous est difficile de souscrire à ce "partage". Il nous semble d'abord impossible d'admettre chez Jocelyne (comme chez tous nos malades) l'absence d'hyperaldostéronisme. D'autre part, les mesures pratiquées chez nos autres malades viennent ajouter encore à la difficulté d'une conclusion en apportant des résultats contradictoires. En effet, si nous tenons compte uniquement des déterminations des flux actifs sodés et potassiques en milieu standard,

- . dans quatre cas (1, 2, 3, 7) les flux de sortie du sodium seraient (plus ou moins) diminués, dans deux cas (5, 6) ils seraient normaux, à la limite supérieure de la normale,
- . dans deux cas (1, 2) les flux d'entrée du potassium seraient diminués, dans trois cas (5, 7, 9) ils seraient normaux.

Au vu de ces quelques résultats, et en les comparant aux données de la littérature (11, 47, 50), il nous est donc difficile de conclure et d'affirmer l'existence de flux ioniques trans-membranaires pathologiques. Notons cependant que, comme GARDNER (50), nous retrouvons chez nos malades une majorité de flux actifs du sodium diminués.

Signalons enfin que chez deux enfants (5 et 7) une étude de l'activité enzymatique de la Na-K-ATPase a été pratiquée : dans les deux cas il a été conclu à une activité normale.

### III. Les prostaglandines :

Les mesures des prostaglandines urinaires PGE et PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ont été effectuées chez six enfants sur des périodes libres de toute thérapeutique (1, 2, 3, 5, 6, 9). Dans les six cas, on constate un hyperprostaglandinisme, modéré chez certains (5 et 6), très important chez d'autres (taux multipliés par six dans certains cas : 2 et 9).

-----





- L E T R A I T E M E N T -

-----

A. Le traitement par supplémentation hydro-électrolytique  
et/ou par diurétiques

B. Le traitement par l'indométacine

C. Evolution et facteurs pronostiques.



## A. TRAITEMENT PAR SUPPLEMENTATIONS HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET ANTI-ALDOSTERONES

(Nous ne reparlerons pas de la surrénalectomie, pratiquée par quelques auteurs (18, 128, 133) sans succès thérapeutique durable).

1. Dans la littérature, on constate que les traitements appliqués sont variés et parfois contradictoires. En effet, si, le plus souvent, la thérapeutique proposée a associé apport potassique (le plus souvent sous forme de chlorure) et spironolactones (5, 35, 46, 49, 102, 138, 141), certains ont ajouté à ce traitement un apport sodé (54, 81, 108), tandis que d'autres utilisaient un régime désodé (18, 63).

D'autres thérapeutiques ont encore été utilisées, en complément ou à la place de ce traitement "classique" : bien sûr la réhydratation et les compensations électrolytiques nécessaires en cas de crises de déshydratation, mais aussi la supplémentation magnésienne (81), la vitamine D, l'administration de GH tentée sans succès par TRYGSTADT (133), le propranolol :  $\beta$  bloquant inhibiteur de la sécrétion de rénine, (86, 144), la méthyldopa (125, 126), l'aminogluthetimide (55, 108), l'amilorid (124), le triamterène (18, 54, 108).

Les résultats de ces thérapeutiques sont dans l'ensemble assez contradictoires.

Pour certains auteurs (5, 35, 46, 97, 102), cette thérapeutique a permis une augmentation de la kaliémie ; mais elle atteint rarement les valeurs normales et s'accompagne le plus souvent d'une augmentation de la kaliurèse ; elle semble, de plus, n'être que transitoire (17, 56, 135).

Pour WALD (138), FANCONI (35), SIMOPOULOS (120), ZECH (145), ce traitement entraînerait de plus une amélioration de l'état général du malade, de son bien être. Cette efficacité sur l'asthénie et la faiblesse musculaire en particulier est confirmée par VEBERCKNOES (135) mais notée par cet auteur comme transitoire.

Enfin, pour FANCONI (35) et RAMANATHAN (97), ce traitement aurait même entraîné un accroissement de la vitesse de croissance. Cette dernière affirmation est contestée par SIMOPOULOS (120) qui reprend les cas initiaux de BARTTER (6) et constate que ces malades qui présentent initialement un important retard de croissance, récupèrent, au prix d'une puberté retardée, une taille adulte normale, et ce indépendamment de tout traitement.

Pour d'autres auteurs, cette thérapeutique s'est révélée globalement inefficace (ou trop partiellement efficace) tant sur les paramètres biologiques que cliniques (78, 133, 141, 144).



Notons enfin que ces traitements n'ont pu empêcher un certain nombre de décès chez des enfants porteurs d'un "syndrome de Bartter grave", en très mauvais état général et qui, au terme d'une grande hypotrophie avec troubles hydro-électrolytiques irrécupérables, étaient victimes de surinfection terminale (127). D'autres sont décédés d'insuffisance rénale (2) malgré une importante supplémentation potassique.

2. Si nous considérons le cas de cinq de nos malades (cf tableaux p.161&162) nous pouvons faire état des mêmes contradictions et incertitudes que celles énumérées ci-dessus, et aucune variation ne semble très significative :

- dans le cas de Céline (3), par exemple, dont la kaliémie "passe" de 2,3 à 3,1 mEq/l (en moyenne) sous traitement par potassium + amilorid, il semble bien que l'augmentation de la kaliémie soit liée plus à une hémococoncentration qu'à une réelle rétention potassique (cf l'importante diminution volémique et plasmatique constatée chez cette enfant sous traitement par l'amilorid : cf p. 40).

Cette augmentation de la kaliémie n'est par ailleurs notée ni chez Hervé, ni chez Yannick ; elle ne semble pas être très significative chez Jocelyne (encore que, si l'on reprend le tableau p.69 , on est frappé par la majoration de la kaliémie enregistrée chaque fois, et uniquement, lorsque le traitement comporte une supplémentation potassique).

- les résultats de cette thérapeutique sur l'axe rénine-angiotensine-alдостероне semblent aller dans le sens d'une diminution des différents taux mesurés, particulièrement nette chez Hervé ; mais on note un effet inverse chez Céline, Alain et Yannick...
- l'augmentation de vitesse de croissance constatée chez Céline de façon majeure est peut être à rattacher surtout à des erreurs de mesure.. Elle doit être prise en considération par contre chez Jocelyne. Notons que Alain était pubertaire au moment de ces études.

## B. LE TRAITEMENT PAR L'INDOMETACINE :

1. Depuis VEBERCKNOES (135) puis FICHMAN (39) et GILL (51), de nombreux auteurs ont publié les résultats de traitement par l'indométacine chez leurs malades porteurs de syndrome de Bartter. Dans la même ligne se situent les essais thérapeutiques avec d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines : NORBY (91) avec l'acide acétyl-salicylique, LITTLEWOOD (79) avec le ketoprofen, GILL (51) avec l'ibuprofen, KATZ (65) avec le naproxen. L'efficacité thérapeutique rapportée par ces auteurs semble dans tous les cas avoir été excellente. Malheureusement les durées de traitement rapportées sont très brèves, dans la majorité des cas bien inférieures à un an. Dans l'ensemble, l'institution d'un traitement par l'indométacine entraîne :

- une rétention liquidienne et sodée avec chute de la natriurèse et prise de poids importante les premiers jours du traitement. Signalons à ce propos deux accidents liés à ce traitement : PROESMANS (95) rapporte





|             | II Traitements suivis                                        | III dose d'ind. mg/kg/j | III durée du trait. | KALIEMIE mEq/l |      |      | ARP : ng/l/mm |      |     | ALDOSTERONEMIE pg/ml |     |      | PG : ng/24h/m <sup>2</sup> |       |      |
|-------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------|------|------|---------------|------|-----|----------------------|-----|------|----------------------------|-------|------|
|             |                                                              |                         |                     | I              | II   | III  | I             | II   | III | I                    | II  | III  | I                          | II    | III  |
| 1. Franck   |                                                              | 3 puis 4                | 10 mois             | 2,5            |      | 3,3  | 509           |      | 249 | 150                  |     | 43   | 279                        | 121,5 | 3085 |
| 2. Annie    |                                                              | 4                       | 10 mois             | 2,6            |      | 2,9  | 466           |      | 264 | 127                  |     | 43   | 682                        | 251   | 4878 |
| 3. Céline   | Amilorid : 4 mois<br>puis KCl : 3 mois                       | 3,5                     | 31 mois             | 2,3            | 3,1  | 2,9  | 952           | 2117 | 338 | 330                  |     | 122  | 505                        | 196   | 2816 |
| 4. Hervé    | Potassium <sup>R</sup> + Teriam<br>R <sup>+</sup> NaCl 2 ans |                         |                     | 3,2            | 3,14 |      | 4602          | 184  |     | 456                  | 141 |      |                            |       |      |
| 5. Joceline | KCl + Mg : 29 mois<br>+ Amilorid : 5 mois                    | 3,3                     | 15 mois             | 2,5            | 2,87 | 2,65 | 916           | 468  | 36  |                      | 48  | 28,5 | 296                        | 65,1  | 953  |
| 6. Nathalie |                                                              | 3 puis 3,75             | 26 mois             | 2,8            |      | 3,55 | 304           |      | 159 | 120                  |     | 43   | 357                        | 85,4  | 1130 |
| 7. Christ.  |                                                              | 2,6                     | 13 mois             | 1,9            |      | 2,8  | 256           |      | 171 | 165                  |     | 54   |                            | 111   | 176  |
| 8. Alain    | Aldactone <sup>R</sup> + Potas-<br>sion : 38 mois            |                         |                     | 3,3            | 5,3  |      | 187           | 384  |     |                      |     |      |                            |       |      |
| 9. Yannick  | KCl + Mg + Teriam<br>4 ans                                   | 2,75                    | 8 mois              | 3,7            | 3,8  | 2,78 | 875           | 1280 | 478 |                      | 145 |      | 1140                       | 160   | 1459 |
|             |                                                              |                         |                     |                |      |      |               |      |     |                      |     |      |                            |       | 267  |

I : période sans traitement

II traitements hydroélectrolytiques et diurétiques

III traitement par l'indométacine

- EVOLUTION DES "SYMPTOMES BIOLOGIQUES"

SOUS TRAITEMENTS



|            | Vitesse de croissance<br>cm/mois |      |      |      |  |  | AS / AC |      |      | $\Delta AS / \Delta AC$ |      |      | AO / AS |      |      | $\Delta AO / \Delta AS$ |      |      |
|------------|----------------------------------|------|------|------|--|--|---------|------|------|-------------------------|------|------|---------|------|------|-------------------------|------|------|
|            | I                                | II   | IIIA | IIIB |  |  | I       | II   | III  | I                       | II   | III  | I       | II   | III  | I                       | II   | III  |
| 1.Franck   | 0,47                             |      | 0,66 | 0,75 |  |  | 0,72    |      | 0,79 | 0,88                    |      | 1,5  | 0,95    |      | 1,04 |                         |      | 1,46 |
| 2.Annie    | 0,40                             |      | 1,10 | 0,8  |  |  | 0,66    |      | 0,76 | 0,80                    |      | 2,3  | 1,15    |      | 1,08 |                         |      | 0,82 |
| 3.Céline   | 0,03                             | 0,66 | 0,58 | 0,48 |  |  | 0,58    | 0,59 | 0,71 | 0,10                    | 0,63 | 0,96 | 0,62    |      | 1,02 | 0,66                    |      | 1,68 |
| 4.Hervé    |                                  | 0,56 |      |      |  |  | 1       | 0,97 |      |                         | 0,82 |      |         |      |      |                         |      |      |
| 5.Jocelyne | 0,36                             | 0,52 | 0,75 | 0,44 |  |  | 0,59    | 0,72 | 0,73 | 0,43                    | 0,86 | 0,86 | 1,32    | 1,42 | 1,41 |                         | 1,51 | 1,40 |
| 6.Nathalie | 0,55                             |      | 0,62 | 0,60 |  |  | 0,94    |      | 1    | 0,96                    |      | 1,19 | 0,98    |      | 1,06 |                         |      | 1,28 |
| 7.Christ.  | 0,34                             |      | 0,75 | 0,50 |  |  | 0,71    |      | 0,76 | 0,67                    |      | 1,57 | 1,19    |      | 1,16 |                         |      | 0,94 |
| 8.Alain    | 0,39                             | 0,68 |      |      |  |  | 0,75    | 0,84 |      |                         | 1,38 |      | 0,91    |      |      |                         |      |      |
| 9.Yannick  |                                  | 0,63 | 1    | 1    |  |  |         | 0,55 | 0,68 |                         | 0,54 | 1,5  |         | 0,77 | 0,66 |                         | 1    | 0,41 |

I : période sans traitement

II : traitements hydroélectrolytiques et diurétiques

III : traitement par l'indométacine : IIIA : les 6 premiers mois  
IIIB : ultérieurement

AC : âge chronologique

AS : âge statural

AO : âge osseux

 $\Delta$  : accroissement





le cas d'une prise de poids excessive avec hypernatrémie et tétanie généralisée pendant 36 heures chez une malade : il propose d'adjoindre des spironolactones à l'indométacine pendant la première semaine de traitement pour prévenir cette rétention aiguë d'eau et de sodium. KONOMI (67) rapporte un cas de pseudo-tumeur cérébrale chez une enfant de 10 ans traitée depuis deux mois à l'indométacine à la dose de 5mg/kg/j la rétention hydrique et sodée secondaire à la thérapeutique instituée a entraîné, dans ce cas, une hypertension intracrânienne bénigne qui a entièrement régressée à l'arrêt du traitement.

- une augmentation de la kaliémie avec diminution de la kaliurèse. DEQUIEDT (34) constate même après deux mois de traitement une augmentation du potassium échangeable, qui était nettement diminué avant le traitement.
- une diminution de l'ARP et un retour à des valeurs pratiquement normales pour l'aldostérone.
- pour certains auteurs (39, 59, 113), il y aurait de plus diminution de l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine, avec normalisation parfois (39).
- enfin, parallèlement à toutes ces "améliorations biologiques", il existe une importante diminution du taux des prostaglandines sanguines et urinaires (8, 39, 91, 99, 113).
- cliniquement, l'amélioration semble sensible aussi : disparition de la fatigabilité musculaire présentée par le malade de VEBERCKNOES (135), disparition du syndrome polyuro-polydipsique, de la constipation et accélération importante de la croissance pour LITTLEWOOD (79), ...
- notons enfin que, mis à part les deux cas cités plus haut, il n'est jamais fait état d'une intolérance grave au médicament.

Cependant, on peut retenir que la kaliémie est augmentée, mais non normalisée pour FICHMAN (39), les modifications de la balance potassique sont transitoires pour GILL (51), la kaliémie, normalisée dans un premier temps, redescend à 2,8 mEq/l malgré des apports complémentaires de potassium pour LITTLEWOOD (79) ; même évolution dans le cas de ZANCAN (144) avec réaugmentation concomitante de l'activité rénine plasmatique ; enfin pour DEQUIEDT (34), l'amélioration de l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine n'est que partielle.

2. Le traitement par l'indométacine a été institué chez sept de nos malades sur une durée de 8 à 31 mois (cf tableau p. 161) à la dose de 2,5 à 4 mg/kg/j. Ce traitement a été dans l'ensemble bien supporté : nous avons vu qu'il n'y avait à lui imputer que :

- . un oedème palpebral transitoire (24 heures) et spontanément résolutif chez Annie (2),
- . une responsabilité partielle dans la gênese des douleurs gastriques de Jocelyne (5),
- . quelques gastralgies chez Christophe (7).

Dans l'ensemble, la forme sirop semble préférable et expose apparemment moins aux douleurs gastriques.



Biologiquement sous traitement à l'indométacine, on peut constater chez nos malades :

- une évolution de la kaliémie rapportée dans le tableau p.165 qui montre une augmentation maximale aux troisième-sixième mois de traitement, puis redécroissante. Dans l'ensemble, les chiffres de la kaliémie restent supérieurs aux chiffres "sans traitement", mais cependant toujours inférieurs à la normale ;
- dans tous les cas, une nette diminution des taux d'aldostéronémie qui sont sous traitement à peu près au tiers de leur valeur initiale, et une nette diminution des taux d'ARP, le plus souvent à la moitié de leur valeur initiale. Ceux-ci restent cependant là encore nettement supérieurs à la normale ;
- chez quatre malades (3, 5, 7, 9) des épreuves de perfusion d'angiotensine ont été pratiquées sous traitement : dans deux cas seulement (5 et 7) elles permettent d'objectiver une diminution très partielle de l'insensibilité vasculaire à l'angiotensine.
- enfin, parallèlement, on constate dans les sept cas une importante diminution du taux des PGE et des PGF<sub>2</sub>  $\alpha$  urinaires, qui sont pratiquement toujours ramenées à des valeurs dans les limites de la normale (ou même inférieures).

#### Cliniquement :

- l'amélioration est minime sur l'état général de nos malades, mais dans l'ensemble celui-ci était peu atteint. A noter que chez cinq enfants on constate une importante diminution de leur avidité particulière pour le sel.
- l'effet sur la croissance staturale : il est rapporté en vitesse de croissance (cm/mois), au cours des six premiers mois de traitement par l'indométacine, puis sur la période ultérieure du traitement. Nous l'avons aussi exprimé en rapports : âge statural/âge chronologique, et chaque fois que cela a été possible, accroissement de l'âge statural/accroissement de l'âge chronologique (sur la même période) : nous retiendrons de préférence cette deuxième donnée, chaque fois qu'elle a pu être calculée, car elle reflète mieux la dynamique de la croissance que le premier rapport, calculé à une date unique donnée. Dans six cas (1, 2, 5, 6, 7, 9) l'augmentation de vitesse de croissance lors de l'institution du traitement est flagrante, ce que confirme l'augmentation parfois très importante du rapport  $\Delta AS/\Delta AC$  : le rattrapage statural est particulièrement important chez Annie (0,8  $\rightarrow$  2,3) et chez Christophe (0,67  $\rightarrow$  1,54) qui, tous deux, débutent leur puberté lors de l'institution du traitement, mais aussi chez Franck (1), Nathalie (6) et Yannick (9).

Notons que chez Céline (3) aussi la croissance staturale devient pratiquement "normale", conforme à la croissance chronologique ( $\Delta AS/\Delta AC = 0,96$ ) bien qu'elle reste dans un canal bien inférieur à la moyenne ; rappelons d'ailleurs que sa mère mesure 1m50.

En résumé donc dans sept cas sur sept, la croissance staturale lors de l'institution du traitement est nettement améliorée par l'indométacine. Mais dans quatre cas (2, 3, 5, 7) cet effet bénéfique semble décroître avec le temps : la vitesse de croissance diminue sur la



|               | Avant<br>traitement | Pendant les trois<br>premiers mois | de 3 à 6 mois | de 6 à 12 mois | Moyenne sur<br>toute la du-<br>rée du trai-<br>tement |
|---------------|---------------------|------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------------|
| 1. Franck     | 2,5                 | 3                                  | 3,3           |                | 3,3                                                   |
| 2. Annie      | 2,6                 | 3                                  | 3,1           |                | 2,9                                                   |
| 3. Céline     | 2,3                 | 2,8                                | 3,9           | 3              | 2,9                                                   |
| 5. Jocelyne   | 2,5                 | 2,4                                | 3             | 2,9            | 2,65                                                  |
| 6. Nathalie   | 2,8                 | 3,4                                | 3,3           | 3,1            | 3,55                                                  |
| 7. Christophe | 1,9                 | 2,9                                | 3,2           |                | 2,8                                                   |

- EVOLUTION DE LA KALIEMIE SOUS TRAITEMENT PAR L'INDOMETACINE -







durée de traitement ultérieure aux six premiers mois : il semble d'ailleurs, au vu des courbes de croissances, que l'enfant après avoir "sauté" un canal grandisse ensuite parallèlement à sa courbe initiale. Inversement, dans le cas de Jocelyne (5) notons qu'à l'arrêt de l'indométacine, sa vitesse de croissance diminue fortement (0,17 cm/mois).

- l'évolution de la maturation osseuse a été exprimée là encore en rapports âge osseux/âge statural et rapport des accroissements  $\Delta AO/\Delta AS$  (cf tableau p. 162). Dans quatre cas sur sept (1, 3, 5, 6) ce dernier rapport, nettement supérieur à 1 sous traitement par l'indométacine, exprime une maturation osseuse plus rapide que la croissance, ce qui pourrait être un élément pronostique plutôt défavorable pour la taille définitive de ces enfants. Dans le cas de Céline (3), qui présentait avant tout traitement un gros retard de l'âge osseux sur l'âge statural ( $AO/AS = 0,62$ ), ce rattrapage est positif. Il est plus inquiétant dans les autres cas, surtout celui de Jocelyne (5) qui présentait déjà une avance de l'âge osseux sur l'âge statural, mais il ne semble pas devoir être imputé uniquement à l'indométacine, dans ce cas au moins, puisqu'il existait déjà avant traitement.

En résumé, l'action de l'indométacine sur la maturation osseuse n'est pas évidente : on constate un rattrapage de l'âge osseux dans quatre cas sur sept seulement, qui dans un cas au moins, existait déjà avant l'institution du traitement.

Nos résultats confirment la concordance de tous ces résultats avec une diminution du taux des prostaglandines : tout se passe comme si l'indométacine interrompait le cercle vicieux qui, à partir d'une hypersécrétion secondaire des prostaglandines, aggrave l'hypokaliémie préexistante et les autres troubles métaboliques (cf schéma p. 153), mais le trouble primitif n'est pas "guéri".

D'après notre expérience, l'indométacine est donc d'une efficacité certaine dans le traitement du syndrome de Bartter, mais cette efficacité est partielle sur les perturbations biologiques, et peut être sur la croissance, ce que nous ne saurons que lorsque nos enfants auront acquis leur taille définitive ! D'un autre côté, du fait du risque toxique du médicament, du fait d'une évolution spontanée souvent apparemment bonne (SIMOPOULOS (120) : taille adulte normale au prix d'une puberté retardée), du fait de l'épuisement possible de l'effet du médicament, est-il sage de le prescrire systématiquement et pour une durée indéterminée ? L'indication de traitement mérite donc d'être discutée : peut être celui-ci doit-il être réservé aux enfants présentant, dès les premiers mois, un trouble grave de la croissance et parfois un risque vital, et à ceux qui présentent des troubles fonctionnels gênants secondaires à l'hypokaliémie (42).

### C. L'EVOLUTION ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU SYNDROME DE BARTTER :

C'est là un chapitre peu étudié de ce syndrome, et les évolutions constatées chez les malades rapportés dans la littérature sont tellement variables qu'il nous est difficile de généraliser.



1. Constatons tout d'abord que le syndrome de Bartter, maladie à transmission génétique, est une maladie à révélation parfois très tardive chez des adultes dont l'enfance et l'adolescence ont été le plus souvent indemne de toute pathologie.
2. La maladie semble avoir une allure chronique, encore que l'on puisse parler dans quelques cas de guérison au moins clinique, parfois grâce à des traitements supplétifs en potassium (le recul n'est pas suffisant pour savoir si nous pourrions en dire autant de l'indométacine). Pour LEITIEENNE (75) il existe une amélioration dans 82 % des cas, cette amélioration serait constante chez l'adulte.
3. A l'inverse, certains cas subissent une évolution dramatique (102, 127): le plus souvent il s'agit de formes à début très précoce et caractérisées par des dérangements hydro-électrolytiques importants avec vomissements, syndrome polyuro-polydipsique, crises de déshydratation.

Deux frères rapportés par ARANT (2) décèdent d'une insuffisance rénale chronique. De même WALKER (140) rapporte que le malade de BRYAN (18) décède d'insuffisance rénale (hyalinisation glomérulaire, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle). Ces cas semblent exceptionnels et il ne semble pas, au vu des données de la littérature, que l'insuffisance rénale chronique soit le mode d'évolution habituel du syndrome de Bartter.

4. Il semble, comme le rapporte MACE (81), qu'il existe deux groupes parmi les syndromes de Bartter pédiatriques : les "Bartter graves" à début précoce et troubles hydro-électrolytiques importants (groupe auquel nous pourrions rattacher le cas de Yannick, 9) et des syndromes de Bartter moins ou peu graves avec une symptomatologie fonctionnelle limitée (cf Annie : 2, Nathalie : 6). Entre ces deux groupes, se situent cependant des cas comme celui d'Alain (8) qui présente un net retard staturo-pondéral, un retard psycho-moteur, un important syndrome polyuro-polydipsique et surtout un "avenir rénal" difficile à définir, les perturbations observées ne semblant être uniquement secondaires ni à la déshydratation, ni à l'hypokaliémie chronique. FANCONI (35) souligne le rôle pronostique de la néphrocalcinose qu'il a constaté chez deux de ses malades, mais celle-ci ne semble pas avoir été constatée par d'autres auteurs.

Nous avons vu, chez nos propres malades, l'hétérogénéité de la symptomatologie rénale présentée et notre expérience ne nous permet donc pas de mieux cerner l'évolutivité et les facteurs pronostiques de cette maladie, tant au niveau du rein qu'au niveau général.

-----





## - C O N C L U S I O N S -

-----

Il nous est difficile de conclure ce travail dont nous percevons malheureusement trop bien qu'il soulève plus encore de questions qu'il n'en résout.

La synthèse des résultats des examens partiels chez nos neuf malades nous a bien permis de les regrouper dans le même cadre pathologique, en dépit de leurs hétérogénéité clinique et en dépit de leurs différences symptomatiques avec grand nombre de cas publiés. En effet, on met en évidence chez ces neuf enfants :

- l'hypokaliémie avec hyperkaliurie,
- l'hyperaldostéronisme secondaire avec hyperréninénisme majeur et hyperplasie de l'appareil juxta-glomérulaire,
- la tension artérielle normale avec insensibilité vasculaire à l'angiotensine,

symptômes cardinaux du syndrome de Bartter : aucun n'est à lui seul pathognomonique, et tous sont nécessaires au diagnostic, considérant bien qu'il faut de plus pour l'affirmer, éliminer toute cause identifiable de fuite potassique et lui reconnaître son caractère de maladie génétiquement transmise. Il se différencie bien alors de tous les "pseudo-Bartter" secondaires à des prises intempestives de diurétiques, de laxatifs, à des fuites potassiques extra-rénales, ou entrant dans le cadre de néphropathies plus complexes.

Nous avons essayé, grâce à de nombreuses explorations complémentaires de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome. Du fait de la grande variabilité de certains résultats (mesures du potassium corporel et des flux érythrocytaires sodés et potassiques par exemple), il nous est difficile d'en tirer une conclusion, et plus encore de la généraliser. Par contre, il nous semble que nous pouvons retenir :

- la gravité très variable de l'atteinte rénale au cours de ce syndrome, mais sa relative fréquence, avec très souvent une atteinte ubiquitaire du rein : histologiquement : fréquence des lésions au niveau des tubules et de l'épaississement des parois artériolaires, et biologiquement, l'existence de symptômes de double appartenance glomérulaire et tubulaire. Il nous est par contre difficile de définir le caractère pronostique de ces symptômes qui nous semblent n'être pas uniquement secondaires (à l'hypokaliémie et/ou à la déshydratation chronique).





- Le caractère globalement normal de toutes les explorations endocriniennes réalisées et l'absence d'une perturbation unique qui pourrait expliquer le retard de croissance que présentent ces enfants. Notons cependant quelques anomalies : la sécrétion élevée de TSH chez deux enfants, la sécrétion élevée de prolactine chez trois enfants, et surtout la somatomédine basse chez deux enfants au moins sur trois.
- L'augmentation importante des taux des prostaglandines urinaires (PGE et  $\text{PGF}_2\alpha$ ) constatée dans tous les cas où ils ont été mesurés.

Ces quelques résultats ne nous permettent pas de résoudre l'inconnue étiopathogénique du syndrome de Bartter. Redisons seulement ici que l'existence d'une fuite urinaire de potassium (primitive, ou secondaire à un trouble de réabsorption du chlore), avec l'hyperprostaglandinisme qui lui serait secondaire, nous semble être l'hypothèse la plus séduisante.

L'opportunité d'un traitement par l'indométacine chez nos malades a été discutée. Là encore, nous ne saurions donner de conclusion à valeur générale. Ce traitement, d'efficacité certaine, mais non dépourvu d'inconvénients, ne devrait-il pas être réservé à certaines formes de syndrome de Bartter ? Il semble bien que reste encore à découvrir la thérapeutique étiologique de cette "maladie".

*Le Président de la thèse :*

*Pr. P. MONNET*

*Le Directeur de l'U.E.R.*

*LYON-NORD*

*Pr. J.P. NEIDHARDT*

*Vu et permis d'imprimer*

*LYON, le 14 mars 1979*

*Le Président de l'Université Claude Bernard : Pr. D. GERMAIN*



# - BIBLIOGRAPHIE -

-----

1. ANTOINE D. et PATTE D.  
Les insuffisances rénales des déficits potassiques.  
Rev. du Prat., 1964, 14, 2355
  
2. ARANT B.S. - BRACKETT N.C. - YOUNG R.B. - STILL W.J.S.  
Cases study of siblings with juxta-glomerular hyperplasia  
and secondary aldosteronism associated with severe azotemia  
and renal ricketts : Bartter's syndrome or disease ?  
Pediatrics, 1970, 46, n° 3, 344
  
3. BALMES A. - DAUVERCHAIN J. - OTHONIEL J. - MANDIN A. et VOYER M.  
La maladie des laxatifs.  
Concours Med., 1972, 94, 9, 1601
  
4. BARATON G. - RUITTON A. - DAVID M. et BERTRAND J.  
Essai sur un mode d'expression des résultats (glycémie et insu-  
linémie immuno-réactive) au cours de l'hyperglycémie provoquée  
orale chez l'enfant.  
Lyon Med., 1975, 233, 717
  
5. BARJON P. - FOURCADE J. - MIMRAN A. - PHILIPPOT J. et COSTE-CAUDE SAINT  
VICTOR (de) A.  
Reconsidération du syndrome de Bartter. A propos d'une nouvelle  
observation.  
Sem. Hop. Paris, 1974, 50, n° 25, 1715
  
6. BARTTER F.C. - PRONOVE P. - GILL J.R. and Mc CARDLE R.  
Hyperplasia of the juxta-glomerular complex with hyper-aldostero-  
nism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome.  
Am. J. Med., 1962, 33, 811



7. BARTTER F.C.  
So-Colled Bartter's syndrome.  
New Engl. J. Med., 1971, 281, 1483
  
8. BARTTER F.C. - GILL J.R. - FROLICH J.C. - BOWDEN R.E. - HOLLIFIELD J.W. - KEISER H.R. - OATES J.A. - SEYBERTH H. and TAYLOR A.A.  
Prostaglandins are over produced by the kidneys and mediate hyperreninemia in Bartter's syndrome.  
Clin. Res., 1976, 24, 490A
  
9. BEILIN J.L. - SCHIFFMAN N. - CRANE M. and NELSON D.H.  
Hypokaliemic alkalosis and hyperplasia of the juxta-glomerular apparatus without hypertension or oedema.  
Brit. Med. J. , 1967, 4, 328
  
10. BENZONI D. - VINCENT M. - JARSAILLON E. and SASSARD J.  
A new radio-immunoassay for urinary prostaglandins E.  
Kidney Inter., 1978, 14, 201
  
11. BERNARD J.C.  
La pompe à sodium du globule rouge. Etude chez les sujets normaux et dans le cadre de certains syndromes d'hypokaliémie chronique.  
Thèse Med., Lyon, 1974
  
12. BERNHEIM J. et DAVID L.  
Le dosage radio-immunologique de la parathormone.  
Lyon Méd., 1974, 232, 17, 429
  
13. BIAVA C.G. - DESJARDINS R. - PRAVA E. and BARTTER F.C.  
Glomérular changes with glomerulo distotubular shunts in patients with Bartter's syndrome.  
Lab. Invest., 1969, 20, 575
  
14. BIGLIERI E.G. - HERRON H.A. and BRUST N.  
17 hydroxylation deficiency in man.  
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1946
  
15. BIZOLLON C.A. - RIVIERE J.F. - FRANCHIMONT P. - FAURE A. and CLAUSTRAT B.  
Solid phase radio-immunoassay of plasma aldosterone.  
Steroids, 1974, 23, 809





16. BODIN G. - RIVAL J.M. et GILLOT F.  
Hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie  
chez un très jeune nourrisson.  
Ann. Pediat. 1969, 16, 666
  
17. BRACKETT NC. - KOPPEL M. - RANDALL R.E. and NIXON W.P.  
Hyperplasia of the juxta-glomerular complex with secondary  
aldosteronism without hypertension (Bartter's syndrome).  
Am. J. Med., 1968, 44, 803
  
18. BRYAN G.T. - Mc CARDLE R.C. and BARTTER F.C.  
Hyperaldosteronism, hyperplasia of the juxta glomerular complex,  
normal blood pressure and dwarfism : report of a case.  
Pediatrics, 1966; 37, 43
  
19. CAMACHO A.M. and BLIZZARD R.M.  
Congenital hypokaliemia of renal origin due to inherited  
metabolic defect.  
Am. J. Dis. Child., 1960, 100, 713
  
20. CANNON P.J. - LEEMING J.M. - SOMMERS S.C. - WINTERS R.W. and LARAGH J.H.  
Juxta glomerular cell hyperplasia and secondary hyper aldoste-  
ronism (Bartter's syndrome) : a re-evaluation of the pathophysio-  
logy.  
Medicine, 1968, 47, 107
  
21. CHAIMOVITZ C. - LEVI J. - BETTER O.S. - OSLANDER L. and BENDERLI A.  
Studies of the site of renal salt loss in a patient with Bartter's  
syndrome.  
Pediat. Res., 1973, 7, 89
  
22. CHALENDAR D.  
Le test à la métopirone en endocrinologie.  
Thèse Méd., Lyon 1970
  
- 22.bis CHALENDAR D. - TOURNIAIRE J. - ORGIAZZI J. - REVOL A. et GUINET P.  
Le test à la métopirone.  
Lyon Méd., 1972, 227, 12, 1201
  
23. CHOL C.  
La sécrétion de prolactine chez l'enfant.  
Thèse Méd., Lyon 1977



24. CHRISTENSEN J.A. - BADER M. - BOHLE A. - MEYER D.S.  
The structure of the glomerular apparatus in Addison's disease,  
Bartter's syndrome and in Conn's syndrome.  
Path. Anat. and Histol. 1972, 370, 153
25. CLEMENTY J. et DALLOCHIO M.  
L'activité rénine plasmatique.  
Gaz. Med. de France, 1977, 84, 435
26. CONN J.W.  
Primary aldosteronism, a new clinical syndrome.  
J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 3
27. CONN J.W.  
Hypertension, the potassium ion and impaired carbo-hydrate  
tolerance.  
New Engl. J. Méd. 1965, 273, 1135
28. CONN J.W. - EDWIN L.C. - LUCAS P.C. - WALTER J. - Mc DONALD J. and  
MAYOR H.G.  
Primary reninism. Hypertension, hyperreninemia, and secondary  
aldosteronism due to renin producing juxta glomerular cells  
tumors.  
Arch. Intern. Med., 1972, 130, 682
29. DARROW D.C.  
Congenital alkalosis with diarrhea.  
J. Pediatr., 1945, 26, 519
30. DAVID L. et BERNHEIM J.  
La parathormone : aspects modernes.  
Lyon Méd., 1974, 232, 17, 429
31. DAVID M. - JEUNE M.  
Les tests au synacthène chez l'enfant.  
in ACTH Therapie moderne en pédiatrie.  
Colloque thérapeutique CIBA Paris, Mai 1971
32. DAVID M. - FLORET D. - GHALI - CLAUSTRAT B. - BIRON A. et DAVID L.  
Le test au TRF dans les insuffisances ante-hypophysaires chez  
l'enfant.  
Pédiatrie, 1978, 33, n° 2, 163





33. de PERETTI E. et FOREST M.  
Concentration plasmatique du sulfate de déshydroépi-  
androsterone de la naissance à l'âge adulte.  
Arch. Franç. Péd., 1978, 35, 205
34. DEQUIEDT P. - LEFEBVRE J. - RAVIART B. - VANHILLE P. - LEPOUTRE E. -  
LELIEVRE G. et TACQUET A.  
Intérêt et limites de l'indométacine dans le traitement du  
syndrome de Bartter.  
J. Urol. Nephrol., 1977, 83, 683
- 34.bis DÜSING R. - ATTALLAH A.A. - PREZYNA A.P. and LEE J.B.  
Renal biosynthesis of prostaglandin E2 F2 $\alpha$  dependance on extra-  
cellular potassium.  
J. Lab. Clin. Med., 1978, 92, n° 5, 669
35. FANCONI A. - SCHACHENMANN G. - NÜSSLI R. and PRADER A.  
Chronic hypokaliemia with growth retardation, normotensive  
hyperrenin-hyperaldosteronism (Bartter's syndrome) and hypercalciuria  
Helv. Paediat. Acta, 1971, 2, 144
36. FARGES J.P.  
Actualité des prostaglandines : effets cardio-vasculaires  
et rénaux.  
Lyon Méd., 1973, 230, 13, 7
37. FEÏT J.P.  
Hyperplasie surrenale congénitale par déficit en 17hydroxylase.  
A propos d'une observation chez l'enfant.  
Thèse Méd., Lyon 1976
38. FERRIS T.F.  
Prostaglandins, potassium and Bartter's syndrome.  
J. Lab. Clin. Med., 1978, 92, n° 5, 663
39. FICHMAN M.P. - TELFER N. - ZIA P. - SPECKART P. - GOLUB M. and RUDE R.  
Role of the prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's  
syndrome.  
Am. J. Med., 1976, 60, 785
40. FLEISHER N. - BROWN H. - GRAHAM D.Y. and DELENA S.  
Chronic laxative induced hyperaldosteronism and hypokaliemia  
simulating Bartter's syndrome.  
Ann. Inter. Med., 1969, 70, 791



41. FLORET D.  
Communication personnelle.
  
42. FLORET D. - DAVID M. - ROUX A. - HAGE G.N. et TEYSSIER G.  
Syndrome de Bartter : effets à long terme de l'indométacine sur la croissance.  
Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 17
  
43. FRANCOIS R. - BERTRAND J. - PELLET H. - SALLE B. - MOREAU P. et MANUEL P.  
Protéïnurie familiale de type tubulaire avec apparition d'un syndrome de Bartter chez l'un des membres de la famille. Nouvelle affection ?  
J. Urol. Néphrol., 1967, 73, 829
  
44. FRANCOIS R. - PICAUD J.J. et RUITTON A.  
A propos du dosage de l'insuline plasmatique chez l'enfant (étude portant sur 88 enfants).  
Lyon Méd., 1968, 99, 623
  
45. FREYCON F. - BERTRAND J. - LEVRAT R. et JEUNE M.  
Intoxication à la réglisse avec paralysie kaliopénique, tétanie et hypertension artérielle.  
Lyon Méd., 1964, 12, 745
  
46. FUJITA T. - SAKAGUCHI H. - SHIBAGAKI M. - FUKUI T. - NOMURA M. and SEKIGUSHI S.  
The pathogenesis of Bartter's syndrome. Functionnel and histologic studies.  
Am. J. Méd., 1977, 63, 467
  
47. GALL G. - VAITUKAITIS J. - HADDOW J.E. and KLEIN R.  
Erythrocyte Na flux in a patient with Bartter's syndrome.  
J. Clin. Endocr., 1971, 32, 562
  
48. GAMBLE J.L. - FAHEY K.R. - APPETON J.E. and Mc LACHLAN E.A.  
Congenital alcalosis with diarrhea.  
J. Pediat., 1945, 26, 509
  
49. GANT C. - RAMANATHAN K. - THOR D.E. - ROSENTHAL I. and GROSSMAN A.  
Bartter's syndrome in a fouryear old girl.  
J. Pediat., 1967, 70, 678



50. GARDNER J.D. - SIMOPOULOS A.P. - LAREY A. and SHIBOLET S.  
Altered membrane sodium transport in Bartter's syndrome.  
J. Clin. Invest. 1972, 51, 1565
  
51. GILL J.R. - FRÖLICH J.C. - BOWDEN R.E. - TAYLOR A.A. - KEISER H.R. - SEYBERTH H.W. - OATES J.A. - and BARTTER F.C.  
Bartter's syndrome : a disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependance of hyperreninemia on prostaglandin synthesis.  
Am. J. Méd., 1976, 61, 43
  
52. GILL J.R. - BARTTER F.C. - TAYLOR A.A. and RADFAR N.  
Impaired tubular chloride reabsorption as a proximal cause of Bartter's syndrome.  
Clin. Res., 1977, 25, 526A
  
53. GILL J.R. and BARTTER F.C.  
Evidence for a prostaglandin independant defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome.  
Am. J. Med., 1978, 65, 766
  
54. GODARD C. - VALLOTTON M.B. - BROYER M. and ROYER P.  
A study of the inhibition of the renin-angiotensin system in renal potassium wasting syndromes, including Bartter's syndrome.  
Helv. Poediat. Acta, 1972, 27, 495
  
55. GOODMAN A.D. - VAGNUCCI A.H. and HARTROFT P.M.  
Pathogenesis of Bartter's syndrome.  
New Engl. J. Med., 1969, 81, 1435
  
56. GREENBERG A.J. - ARBOIT J.M. - NEW M.I. and WORTHEN H.G.  
Normotensine secondary hyperaldosteronism.  
J. Ped., 1966, 69, 719
  
57. HALES C.N. and RANDLE P.J.  
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate.  
Biochem. J., 1963, 88, 137
  
58. HALL B.D.  
Preponderance of Bartter's syndrome among blacks.  
New Engl. J. Med., 1971, 285, 581





59. HALUSHKA P.V. - WOHLTMANN H. - PRIVITERA P.J. - HURTWITZ G. and MARGOLIUS H.S.  
Bartter's syndrome : urinary prostaglandin E. like material and kallikrein ; indomethacin effects.  
Ann. Intern. Med., 1977, 87, 281
60. HAMBURGER J.  
Néphrologie.  
Flammarion Ed., 2 vol., 1966
61. HARRIS I. and WILKINSON A.W.  
Magnesium depletion in children.  
Lancet, 1971, 7727, 785
62. IMAI M. - YABUTA K. - MURATA H. - TAKITA S. - OHBE Y. and SOKABE H.  
A case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load.  
J. Ped., 1969, 74, n° 5, 738
63. JAMES T. - HOLLAND N.H. and PRESTON D.  
Bartter's syndrome : typical facies and normal plasma volume.  
Am. J. Dis. Child., 1975, 129, 1205
64. KAPLAN N.M. and SILAH J.G.  
The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease.  
J. Clin. Invest., 1964, 43, 659
65. KATZ F.H. and BORTZ A.I.  
Treatment of Bartter's syndrome with naproxen.  
New Engl. J. Med., 1978, 100
66. KELSH R.C. - GEELHOED G.W. - VANDER A.J. and OLIVER W.J.  
Plasma renin in Bartter's syndrome : response of depression of stimuli for renin release.  
J. Ped., 1969, 74, 5, 821
67. KONOMI H. - IMAI M. - NIKEI K. - KAMOSHITA S. and TADA H.  
Indomethacin causing pseudo-tumor cerebri in Bartter's syndrome.  
New. Engl. J. Med., 1978, 298, 855



68. KOTCHEN T.A. and MILLER M.C.  
Effect of prostaglandins on renin activity.  
Am. J. Physiol., 1974, 226, 314
  
69. KURTZMAN N.A. and GUTIERREZ L.F.  
The pathophysiology of Bartter's syndrome.  
JAMA, 1975, 234, n° 7, 758
  
70. LABADIE P.  
La régulation volémique.  
Rev. Prat., 1969, 19, 28, 4099
  
71. LABADIE P.  
L'aldostérone.  
Rev. Prat., 1973, 23, 45, 4027
  
72. LECORNU M.  
Le facteur sérique de sulfatation (somatomédine) dans les retards de croissance, le gigantisme cérébral et l'acromégalie.  
Arch. Franç. Ped., 1973, 30, 595
  
73. LEE J.B. - PATAK R.V. and MOOKERJEE B.K.  
Renal prostaglandins and the regulation of blood pressure and sodium and water homeostasis.  
Am. J. Med., 1976, 30, 798
  
74. LEFEBVRE J - RACADOT A. - DEQUIEDT P. et LINQUETTE M.  
Electrolytes échangeables, glycorégulation et hormone de croissance au cours d'un syndrome de Bartter.  
Ann. Endocr. (Paris), 1977, 38, 385
  
75. LEITIENNE P.  
Le syndrome de Bartter. Etude physio-pathologique. A propos d'un cas chez l'adulte.  
Thèse Méd., Lyon, 1974
  
76. LESTRADET H. - DESCHAMPS I. et BILLAUD L.  
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans.  
Arch. Franç. Péd., 1967, 24, 801
  
77. LIDDLE G.W. - BLEDSOE T. and COPPAGE W.S.  
A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion.  
in Beaulieu et Robel, Aldosterone, 1vol., Oxford, Blackwell ed. 1964, p.353



78. LITTLEWOOD J.M. - LEE M.R. and MEADOW S.R.  
Treatment of childhood Bartter's syndrome with indomethacin.  
Lancet, 1976, 2, 795
79. LITTLEWOOD J.M. - LEE M.R. and MEADOW S.R.  
Treatment of Bartter's syndrome in early childhood with prostaglandin synthetase inhibitors.  
Arch. Dis. Child., 1978, 53, 43
80. MACE J. - HAMBIDGE K.M. - GOTLIN R. and DUBOIS R.  
Bartter's syndrome in blacks  
New. Engl. J. Med., 1971, 285, 1488
81. MACE J.W. - HAMBIDGE K.M. - GOTLIN R.W. - DUBOIS R.S. - SOLOMONS C.S. and KATZ F.H.  
Magnesium supplementation in Bartter's syndrome.  
Arch. Dis. Child., 1973, 48, 485
82. MATHIEU H. - HABIB R. - LESTRADET H. - RECHER P. et ROYER P.  
Néphropathie chronique avec perte de potassium. Lésions rénales et surcharge lipidique cortico-surrénale chez un enfant.  
Arch. Franç. Ped., 1960, 17, 1161
83. MAUVAIS-JARVIS P. et GARDENAT J.P.  
Actions biologiques des prostaglandines.  
Path. Biol., 1972, 20, 919
84. Mc GIFF J.C.  
Bartter's syndrome results from an imbalance of vaso active hormones.  
Ann. Intern. Med., 1977, 87, 369
85. MILLIEZ P. et LAGRUE G.  
Potassium et pathologie rénale.  
Rev. Prat., 1965, 15, 28, 3695
86. MODLINGER R.S. - NICOLIS G.L. - KRAKOFF L.R. and GABRILOVE J.L.  
Some observations on the pathogenesis of Bartter's syndrome.  
New. Engl. J. Med., 1973, 289, 1022
87. MOREAU P.  
Une nouvelle tubulopathie familiale avec apparition d'un syndrome de Bartter chez l'un des membres de la famille.  
Thèse Med., Lyon 1967





88. MOSONYI L. - CSELEY M. - GOTH M. - SZATLOCZKY E. et SZEPLAKI F.  
 Syndrome pseudo-Bartter : une nouvelle étiologie, la déperdition permanente du potassium par des fistules salivaires.  
 Nouv. Presse Med., 1975, 4, n° 4
  
89. MULLER A.F. et VALLOTON M.B.  
 Mode d'action et régulation de l'aldostérone.  
 Schweiz.Med. Wochenschr, 1974, 104, n° 26, 905
  
90. NEW M.I. and PETERSON R.E.  
 A new form of congenital adrenal hyperplasia.  
 J. Clin. Endocr. Metab., 1967, 27, 300
  
91. NORBY L. - FLAMENBAUM W. - LENTZ R. and RAMWELL P.  
 Prostaglandins and aspirin therapy in Bartter's syndrome.  
 Lancet, 1976, 2, 604
  
92. PASTERNAK A. and PERHEETUPA J.  
 Hypertensive angiopathy in familial chloride diarrhea.  
 Lancet, 1966, 2, 1047
  
93. PLAUCHU H.  
 Le test à l'hormone hypothalamique synthétique LH-RH en pédiatrie.  
 Thèse Méd., Lyon 1974
  
94. PODOLSKY S. and MELBY J.C.  
 Improvement of growth hormone response to stimulation in primary aldosteronism with correction of potassium deficiency.  
 Metabolism, 1976, 25, 1027
  
95. PROESMANS W. - KIMUAKA B. and MONNENS L.  
 Indomethacin therapy in Bartter's syndrome.  
 Acta Paediat. Belg., 1977, 30, 31
  
96. PRONOVE P.- Mc CARDLE R.C. and BARTTER F.C.  
 Aldosteronism, hypokaliemia and a unique renal lesion in a five year old boy.  
 Acta Endocr., 1960, suppl.50, 167
  
97. RAMANATHAN K. - GANT C. and GROSSMAN A.  
 Six year follow-up of a child with Bartter's syndrome.  
 Am. J. Dis. Child., 1973, 126, 230



98. RICHARD P.  
Epreuve de concentration urinaire chez le nourrisson et l'enfant,  
normal et pathologique.  
Thèse Méd., Lyon 1971
99. RICHARDS C. - TAKESHITA A. - SCHMID P. - MARK A. and KALOYANIDES G.  
Reversal of Bartter's syndrome by indomethacin.  
Clin. Res., 1976, 24, 591A
100. ROBERTSON P.W. - KLIDJIAN A. and HARDLING L.K.  
Hypertension due to a renin-secreting renal tumour.  
Am. J. Med., 1967, 43, 963
101. ROSENBAUM P. and HUGUES M.  
Persistent, probably congenital hypokaliemic alkalosis with  
hyaline degeneration of renal tubules and normal urinary aldosterone.  
Am. J. Dis. Child., 1957, 94, 560
102. ROYER P. - DELAITRE R. - MATHIEU H. - GABILAN J.C. - RAYNAUD C. -  
PASQUALINI J.R. - DEBRIS P. - GERBEAUX S. et HABIB R.  
L'hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie de  
l'enfant.  
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1964, 9, 61
103. ROYER P. - LAMY M. - FREZAL J. et REY J.  
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.  
Ed. Masson, 1 vol., 1968, p.381
104. ROYER P. - HABIB R. - MATTHIEU H. et BROYER M.  
Néphrologie pédiatrique.  
Ed. Médicales Flammarion, 1 vol., 1973
105. RUITTON A. - TELL G. - DAVID M. and ROCARD E.  
The advantages of combined stimulation by arginine and insulin  
in the study of the secretion of growth hormone.  
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1972, 17, 846
106. SANN L.  
Données récentes sur le syndrome de Bartter.  
Pédiatrie, 1974, 29, 319



107. SANN L.  
Etudes de certaines conséquences métaboliques de l'hypokaliémie chronique.  
Pédiatrie, 1974, 29, 217
108. SANN L. - MOREAU P. - LONGIN B. - SASSARD J. et FRANCOIS R.  
Un syndrome de Bartter associant un hypercortisolisme, un diabète phosphoré et magnésien, et une tubulopathie d'origine familiale.  
Arch. Franç. Ped., 1975, 32, 349
109. SANN L. et ARNAUD P.  
Les mouvements ioniques transmembranaires et la pompe à sodium. Applications physiologiques et physiopathologiques.  
Lyon, Med., 1974, 232, n° 18, 507  
n° 19, 635  
n° 20, 709
110. SANN L. - DAVID M. - RICHARD P. - FLORET D. - SASSARD J. - BIZOLLON C.A. and FRANCOIS R.  
Effect of sodium restriction and angiotensin II infusion in Bartter's syndrome.  
Pediat. Res., 1976, 10, 971
111. SANN L. - REVOL A. - ZACHMANN M. - LE GRAND J.C. and BETHENOD M.  
Unusual low plasma renin hypertension in a child.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1976, 43, n° 2, 265
112. SANN L. - DAVID L. - SASSARD J. - FRANCOIS R. and KEENAN R.  
Effect of angiotensin II antagonist (sarcosine-1-alanine -8-angiotensin II) infusion on blood pressure, renin-aldosterone axis and urinary sodium and potassium excretion in Bartter's syndrome.  
Non publié.
113. SASAKI H. - OKUMURA M. - ASANO T. - ARAKAWA K. and KAWASAKI T.  
Responses to angiotensin II antagonists before and after treatment with indomethacin in Bartter's syndrome.  
Brit. Med. J., 1977, 995
114. SASSARD J. - VINCENT M. - GEYSSANT A. et GHARIB C.  
Rôle physiologique et régulation de la sécrétion d'aldostérone.  
Cah. Med. Lyon., 1971, 47, n° 24, 2639





115. SASSARD J. - GEELEN G. - VINCENT M. - ANNAT G. et GHARIB C.  
La réabsorption rénale de l'eau et du sel.  
Lyon Pharm., 1972, 23, n° 6, 695
  
116. SASSARD J. - SANN L. - VINCENT M. - FRANCOIS R. and CIER J.F.  
Plasma renin activity in normal subjects from infancy to puberty.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1975, 40, 524
  
117. SEMPE M. et SEMPE P.  
Croissance et maturation osseuse.  
Collection Theraplix, vol.1, Paris 1971
  
118. SEMPE M. - MARTI HENNEBERG A.G. et AUDIPARERA L.  
Analyse numérique de la maturation osseuse au niveau du poignet  
et de la main. Aperçu méthodologique. Application pratique  
aux hypothyroïdies.  
Lyon Med., 1973, 229, 371
  
119. SILAH J.G. - STRONG C.G. - NOWACZINSKI W. and GENEST J.  
The angiotensin infusion test and peripheral venous renin activity.  
Canad. Med. Ass. J., 1967, 96, 1397
  
120. SIMOPOULOS A.P. and BARTTER F.C.  
Growth characteristics and factors influencing growth in  
Bartter's syndrome.  
J. Pediat., 1972, 81, 56
  
121. SLATER R.J. - AZZOPARDI P. - SLATER P.E. - and CHUTE A.L.  
An unusual case of chronic hypokaliemia associated with renal  
tubular degeneration.  
Am. J. Dis. Child., 1958, 96, 469
  
122. SMILEY J.W. - del GUERCIO E.T. - MARCH N.M. et HORNYCH A.  
Syndrome de Bartter. Syndrome d'hyperprostaglandinisme primaire  
rénal.  
J. Urol. Néphrol., 1977, 83, 693
  
123. SOLOMON R.J. and BROWN R.S.  
Bartter's syndrome : new insights into pathogenesis and treatment.  
Am. J. Med., 1975, 59, 575



124. STOKES G.S. - ANDREWS B.S. - HAGON E. - THORNELL I.R. - PALMER A.A. and POSEN S.  
Bartter's syndrome presenting during pregnancy. Results of amilorid therapy.  
Med. J. Austr., 1974, 2, 360
  
125. STRAUSS R.G. - MOHAMMED S. - LOGGIE J.M.H. - SCHUBERT W.K. - FASOLA A.F. and GAFFNEY T.E.  
The affect of methyl dopa on plasma renin activity in achild with Bartter's syndrome.  
J. Ped., 1970, 77, n° 6, 1071
  
126. STRAUSS R.G.  
Failure of methyl dopa therapy in Bartter's syndrome.  
J. Ped., 1974, 85, 101
  
127. SUTHERLAND L.E. - HARTROFT P. - BALIS I.V. - BAILEY J.D. and LYNCH M.J.  
Bartter's syndrome. A report of four cases, including three in one sibship, with comparative histologic evaluation of the juxta glomerular apparatuses and glomeruli.  
Acta. Paediatr. Scand., 1970, 201, 2
  
128. TAKAYASU H. - ASO Y. - NAKAUCHI K. and KAWABE K.  
A case of Bartter's syndrome with surgical treatment followed for fow years.  
J. Clin. Endocr., 1971, 32, 842
  
129. TAKEDA R. - MORIMOTO S. - KURODA M. and MURAKAMI M.  
Renal tubular acidosis presenting as a syndrome resembling Bartter's syndrome, in a patient with arachnodactily.  
Acta Endocr., 1973, 73, 531
  
130. THUREAU K. - DAHLHEIM H. - GRÜNER A. - MASON J. and GRANGER P.  
Activation of renin in the single juxta glomerular apparatus by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa.  
Circulat. Res., 1972, 31, suppl.II, 182
  
131. TOMKO D.J. - YEH B.P.Y. and FALLS W.F.  
Bartter's syndrome : study of a 52 years old man with evidence for a defect in proximal tubular sodium reabsorption and comments on therapy.  
Am. J. Med., 1976, 61, 111



132. TOURNIAIRE J. - POUSSET G. - BIZOLLON C. - TOULOUSE P. et DESIRAT C.  
Intoxication par la réglisse avec hyperaldostéronurie.  
Lyon Méd., 1968, 219, 1321
  
133. TRYGSTADT C.W. - MANGOS J.A. - BLOODWORTH J.M.B. - and LOBECK C.C.  
A sibship with Bartter's syndrome : failure of total adrenalectomy  
to correct the potassium wasting.  
Pediatrics, 1969, 44, n° 2, 234
  
134. VANE J.R.  
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action  
for aspirin like drugs.  
Nature New Biol., 1971, 231, 232
  
135. VEBERCKNOES R. - VANDANNE B. - CLEMENT J. - AMERY A. and MICHIELSEN P.  
Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary interstitial  
cells. successfull treatment with indomethacin.  
Kidney Inter., 1976, 9, 302
  
136. VINCENT M. - SASSARD J. et CIER J.F.  
Méthode rapide de détermination radio-immunologique de l'activité  
rénine du plasma.  
Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1972, 17, 1001
  
137. VISSER H.K.A. - DEGENHART H.J. - DESMIT E. and COST W.S.  
Mineralocorticoid excess in two brothers with dwarfism , hypo-  
kaliemic alkalosis, and normal blood pressure.  
Acta Endocr., 1967, 55, 661
  
138. WALD M.K. - PERRIN E.V. and BOLANDE R.P.  
Bartter's syndrome in early infancy. Physiologic, light and  
electron microscopic observations.  
Pediatrics, 1971, 47, 254
  
139. WALKER S.H.  
Severe Bartter's syndrome in blacks.  
New Engl. J. Med., 1971, 285, 1150
  
140. WALKER S.H. and FIRMINER H.I.  
Familial renal dysplasia with sodium wasting and hypokaliemic  
alkalosis.  
Am. J. Dis. Child., 1974, 127, 882





141. WHITE M.G.  
Bartter's syndrome : a manifestation of renal tubular defects.  
Arch. Intern. Med., 1972, 129, 41
142. WILLIAMS G.H. - HANDWERGER S. - HICKLER R.B. and CRIGLER J.F.  
Primary renal potassium wasting in a patient with juxta  
glomerular hyperplasia (Bartter's syndrome).  
J. Clin. Invest., 1970, 49, 103a
143. WOLFF H.P. - KRUCK F. - VECSES P. - DOSHER S. - BROWN J.J. - LERER A.F.  
OUTERDIECH O.G. and ROBERTSON S.I.J.  
Psychiatric disturbance leading to potassium depletion, sodium  
depletion, raised plasma-renin concentration and secondary  
hyperaldosteronism.  
Lancet, 1968, 1, 257
144. ZANCAN L. - ZACCHELLO F. and MANTERO F.  
Indomethacin for Bartter's syndrome.  
Lancet, 1976, 2, 1374
145. ZECH P. - POZET N. - SASSARD J. - LEITIENNE D. - BLANC N. - COLON S. -  
BERTHOUX F. - TOURAINE J.L. -et TRAEGER J.  
Variations de l'activité rénine et de l'aldostérone dans un cas  
type "syndrome de Bartter". Influence des anti-aldostérones et  
de l'apport sodé.  
J. Urol. Néphrol., 1974, 80, 760
146. ZINS G.R.  
Renal prostaglandins.  
Am. J. Med., 1975, 58, 14

-----











